Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Pest Management Regulatory Agency

Note réglementaire

REG2002-05

Acétamipride
Insecticide Assail Brand 70 WP
Insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP
Insecticide Pristine Brand RTU

L'insecticide à risque réduit acétamipride et ses préparations commerciales, l'insecticide Assail Brand 70 WP, l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP et l'insecticide Pristine Brand RTU ont reçu une homologation temporaire en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*. L'insecticide Assail Brand 70 WP est destiné à la lutte contre le puceron, le doryphore de la pomme de terre (DPT) et la mouche blanche (aussi appelée aleurode) sur les tomates cultivées en champ; le puceron, la pyrale de la pomme, la cicadelle, la psylle du poirier et la mineuse des feuilles sur les fruits à pépins, groupe de cultures 11; la cicadelle sur les raisins; le puceron et la mouche blanche sur les choux, groupe de cultures 5; et le puceron sur les légumes-feuilles, groupe de cultures 4. L'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP est destiné à la lutte contre le puceron, la mouche blanche, la cicadelle, le diprion du pin sylvestre et la mineuse des feuilles pour des utilisations sur des plantes à fruit non-vivrières en serre, ombrière ou abri ombragé et à l'extérieur et sur des plantes ornementales d'extérieur. L'insecticide Pristine Brand RTU est destiné à la lutte contre le puceron, le doryphore de la pomme de terre et de la mouche blanche sur les tomates cultivées en champ; le puceron, la cicadelle et la mineuse des feuilles sur les fruits du groupe de cultures 11; le puceron et la mouche blanche sur les cultures du groupe 5; le puceron sur les légumes-feuilles (groupe de cultures 4) et le puceron, le diprion du pin sylvestre, la cicadelle, la mouche blanche et la mineuse des feuilles sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur.

Cette note réglementaire présente un sommaire des données examinées et expose les raisons qui justifient la décision réglementaire touchant ces produits.

(also available in English)

Le 27 novembre 2002

Ce document est publié par la Division des nouvelles stratégies et des affaires réglementaires, Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire. Pour de plus amples renseignements, veuillez communiquer avec la :

Coordonnatrice des publications
Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
Santé Canada
I.A. 6605C
2720, promenade Riverside
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Internet : pmra_publications@hc-sc.gc.ca
www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla/
Service de renseignements :
1-800-267-6315 ou (613) 736-3799
Télécopieur : (613) 736-3798

ISBN: 0-662-87774-8
Numéro de catalogue: H113-7/2002-5F

© Sa Majesté la Reine du chef du Canada, représentée par le Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada 2002

Tous droits réservés. Il est interdit de reproduire ou de transmettre l'information (ou le contenu de la publication ou produit), sous quelque forme ou par quelque moyen que ce soit, enregistrement sur support magnétique, reproduction électronique, mécanique, ou par photocopie, ou autre, ou de l'emmagasiner dans un système de recouvrement, sans l'autorisation écrite préalable du Ministre des Travaux publics et Services gouvernementaux Canada, Ottawa, Ontario K1A 0S5.

Avant-propos

L'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire (ARLA) de Santé Canada a accordé à Aventis Canada Inc. des homologations temporaires pour la matière active de qualité technique acétamipride et ses préparations commerciales, l'insecticide Assail Brand 70 WP, l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP et l'insecticide Pristine Brand RTU. L'insecticide Assail Brand 70 WP est destiné à la lutte contre le puceron, le doryphore de la pomme de terre (DPT) et la mouche blanche (aussi appelée aleurode) sur les tomates cultivées en champ; le puceron, la pyrale de la pomme, la cicadelle, la psylle du poirier et la mineuse des feuilles sur les fruits à pépins (groupe de cultures 11); la cicadelle sur les raisins; le puceron et la mouche blanche sur les choux (groupe de cultures 5); et le puceron sur les légumes-feuilles (groupe de cultures 4). L'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP est destiné à la lutte contre le puceron, la mouche blanche, la cicadelle, le diprion du pin sylvestre et la mineuse des feuilles pour des utilisations sur des plantes à fruit non-vivrières cultivées en serre, ombrière ou abri ombragé et à l'extérieur et sur des plantes ornementales d'extérieur. Pristine Brand RTU est destiné à la lutte contre le puceron, le doryphore de la pomme de terre et de la mouche blanche sur les tomates cultivées en champ; le puceron, la cicadelle et la mineuse des feuilles sur les fruits du groupe de cultures 11; le puceron et la mouche blanche sur les cultures du groupe 5; le puceron sur les légumes-feuilles (groupe de cultures 4) et le puceron, le diprion du pin sylvestre, la cicadelle, la mouche blanche et la mineuse des feuilles sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur.

La société a fourni les données adéquates en appui à l'homologation des deux insecticides Assail Brand 70 WP et Pristine Brand RTU sur les cultures du groupe des légumes-feuilles, groupe de cultures 4 : les feuilles d'amarante, la roquette, le cardon, le céleri, le céleri chinois, la laitue-céleri, le cerfeuil, les feuilles de chrysanthème comestible, le chrysanthème à couronne, la mâche commune, le cresson de jardin, le cresson d'hiver, les feuilles de pissenlit, l'oseille, l'endive, le fenouil de Florence, la laitue (coeur et feuilles), l'arroche, les feuilles de persil, le pourpier potager, le pourpier d'hiver, la chicorée italienne (radicchio), la rhubarbe, les épinards, les épinards de Nouvelle-Zélande, la baselle, la bette à cardes; du groupe des choux, groupe de cultures 5 : le brocoli, le brocoli de Chine (borécole), le rappini, les choux de Bruxelles, le chou, le pak-choï (chou chinois), le pé-tsaï (chou de Chine), la moutarde joncée (gai choï), le chou-fleur, le chou brocoli, le chou cavalier, la pulpe séchée d'agrume, le chou frisé, le chou-rave, le mizuna, les feuilles de moutarde, la moutarde épinard, les feuilles de colza; et du groupe des fruits à pépins, groupe de cultures 11 : les pommes, les pommettes, les poires, les poires (orientales) et le coing.

L'ARLA et l'Environmental Protection Agency (EPA) des États-Unis ont examiné conjointement ces produits, à titre de produits à risque réduit (les examens conjoints du groupe 1B (produits chimiques à risque réduit) regroupent des produits ayant plus d'une matière active et deux préparations commerciales ou plus), dans le cadre du Programme d'examen conjoint du Groupe de travail technique de l'Accord de libre échange nord-américain.

Les méthodes d'analyse de l'acétamipride dans l'environnement sont disponibles aux organismes de recherche et de surveillance sur demande, à l'ARLA.

À titre de condition à cette homologation temporaire, Aventis Canada Inc. devra effectuer des études additionnelles. Après l'examen de ces nouveaux renseignements, l'ARLA publiera un projet de décision d'homologation et sollicitera les commentaires des parties intéressées avant de rendre une décision d'homologation finale.

Table des matières

1.0 La matière active, ses propriétés, ses utilisations, la classification et l'étiquette proposées 1
1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient 1
1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active 2
1.3 Détails relatifs aux utilisations proposées et autres renseignements 5

2.0 Méthodes d'analyse 5
2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée 5
2.2 Méthodes d'analyse de la formulation 6
2.3 Méthodes d'analyse des résidus 6
2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus multiples 6
2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus sur des végétaux et des produits à base de végétaux 7
2.3.3 Méthodes d'analyse de résidus dans des aliments d'origine animale ... 8

3.0 Effets sur la santé humaine et animale 9
3.1 Effets pertinents pour la santé humaine et animale découlant de l'exposition à la matière active, à des impuretés dans la matière active ou à leurs produits de transformation 9
3.1.1 Absorption, répartition, métabolisme et excrétion 9
3.1.2 Toxicité aiguë du produit technique, des métabolites et des préparations commerciales 14
3.1.3 Génotoxicité 14
3.1.4 Toxicité subchronique et toxicité chronique 15
3.1.5 Toxicité pour la reproduction et le développement 23
3.1.6 Neurotoxicité (aiguë et subchronique) 26
3.1.7 Études spéciales 28
3.2 Détermination de la dose journalière admissible 33
3.3 Dose aiguë de référence (DAR) 34
3.4 Choix d'une limite toxicologique : évaluation du risque professionnel et occasionnel 34
3.5 Effets sur la santé humaine et animale découlant de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés 35
3.5.1 Opérateurs 35
3.5.2 Travailleurs 37
3.5.3 Milieu résidentiel 37
3.5.4 Exposition occasionnelle 39

4.0 Résidus 39

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement 51
5.1 Propriétés physiques et chimiques pertinentes pour l'environnement 51
5.2 Transformation abiotique 52

5.3 Biotransformation 52
5.4 Mobilité 53
5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions naturelles 53
5.6 Bioaccumulation 54
5.7 Sommaire sur le devenir et le comportement en milieu terrestre 54
5.8 Sommaire sur le devenir et le comportement en milieu aquatique 55
5.9 Concentrations prévues dans l'environnement 56
5.9.1 Sol 56
5.9.2 Systèmes aquatiques 56
5.9.3 Végétaux et autres denrées alimentaires 57

6.0 Effets sur les espèces non visées 57
6.1 Effets sur les organismes terrestres 57
6.2 Effets sur les organismes aquatiques 59
6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées 60
6.4 Caractérisation du risque 60
6.4.1 Comportement dans l'environnement 60
6.4.2 Organismes terrestres 61
6.4.3 Organismes aquatiques 63
6.5 Atténuation du risque 63

7.0 Sommaire de l'efficacité 65
7.1 Efficacité 65
7.1.1 Utilisations prévues 65
7.1.2 Mode d'action 67
7.1.3 Cultures 67
7.1.4 Efficacité contre les insectes nuisibles 67
7.1.5 Nombre maximal saisonnier d'applications et dose saisonnière maximale, par site de culture 77
7.2 Phytotoxicité pour les végétaux cibles (y compris divers cultivars) ou pour les produits des végétaux cibles 77
7.3 Observations d'effets secondaires indésirables ou non voulus, p. ex., sur des organismes utiles et autres organismes non visés, sur des cultures successives, sur d'autres plantes ou des parties de plantes traitées utilisées à des fins de propagation (p. ex., semences, boutures, stolons) 78
7.3.1 Incidence sur les cultures successives 78
7.3.2 Incidence sur les cultures adjacentes 78
7.4 Dimensions économiques 78
7.5 Pérennité 78
7.5.1 Recensement des solutions de rechange 78
7.5.2 Contribution à la réduction des risques 79
7.5.3 Renseignements sur le développement réel ou potentiel de la résistance 80
7.6 Conclusions 81

8.0 Politique de gestion des substances toxiques 82

9.0 Conclusions générales 83

10.0 Décision d'homologation 87

Bibliographie 88

Liste des abréviations 90

Annexe I Méthodes d'analyse des résidus 93

Annexe II Tableaux sommaires de l'exposition professionnelle 94

Annexe III Tableaux des sommaires toxicologiques 97

Annexe IV Résidus 109

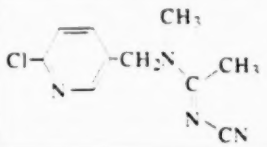
Annexe V Évaluation environnementale 129

Annexe VI Sommaire des valeurs 136

1.0 La matière active, ses propriétés, ses utilisations, la classification et l'étiquette proposées

1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Tableau 1.1 Description de la matière active et de la préparation qui la contient

Matière active	**Acétamipride**
Utilité	Insecticide
Nom chimique 1. Union internationale de chimie pure et appliquée 2. *Chemical Abstract Services* (CAS)	 (*E*)-N^1-[(6-chloro-3-pyridyl)méthyl]-N^2-cyano-N^1-méthyl acétamidine (*E*)-*N*-[(6-chloro-3-pyridinyl)méthyl]-N^1-cyano-N^1-méthyl éthanimidamide
Numéro CAS	135410-20-7
Formule moléculaire	$C_{10}H_{11}ClN_4$
Masse moléculaire	222.68
Formule développée	
Pureté nominale de la matière active	99,5 % nominal (limite certifiée supérieure (LCS) = 100,0 %, limite certifiée inférieure (LCI) = 99,0 %)
Nature des impuretés d'importance toxicologique, environnementale ou autre	Compte tenu des matières premières et du procédé de fabrication, on ne prévoit pas que la substance de qualité technique contienne des substances figurant sur la liste des substances de la voie 1 de la Politique de gestion des substances toxiques (PGST) identifiées à l'annexe II de la DIR99-03, *Stratégie de l'Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire concernant la mise en oeuvre de la politique de gestion des substances toxiques*.

1.2 Propriétés physiques et chimiques de la matière active

Tableau 1.2 Produit de qualité technique : acétamipride

Propriétés	Résultats	Remarques
Couleur et état physique	Poudre jaune très pâle	
Odeur	Pas d'odeur caractéristique	
Point de fusion	98,9 °C	
Point ou plage des températures d'ébullition	S. O.	
Densité	1,330 à 20 °C	
Pression de vapeur	$< 1 \times 10^{-6}$ Pa (1×10^{-8} mm Hg)	Relativement non volatil
Constante d'Henry à 20 °C	$4,189 \times 10^{-3}$ Pa	Non volatil à partir de sols humides ou de plans d'eau
Spectre ultraviolet (UV) – visible	pH — Absorptivité molaire (ϵ) Neutre — $1,94 \times 10^{4}$ (247 nm) $1,21 \times 10^{4}$ (217 nm) Acide — $1,96 \times 10^{4}$ (248 nm) $1,21 \times 10^{4}$ (215 nm) Basique — $1,91 \times 10^{4}$ (246 nm)	Phototransformation improbable dans l'environnement
Solubilité dans l'eau (mg/L) à 25 °C	pH — Solubilité H_2O distillée — $4,25 \times 10^{3}$ 5,0 — $3,48 \times 10^{3}$ 7,0 — $2,95 \times 10^{3}$ 9,0 — $3,96 \times 10^{-3}$ Des solutions tampons sont utilisées aux pH 5, 7 et 9	Très soluble

Propriétés	Résultats	Remarques
Solubilité dans les solvants organiques à 25 °C	Solvant g/100 mL Benzène 2,44 Xylène 4,01 N-hexane 6,54 ppm CS_2 507 ppm Acétone, méthanol, éthanol, dichlorométhane, chloroforme, acétonitrile, tétrahydrofurane : chacun à > 20 g/100 mL	
Coefficient de partage octanol-eau à la température de la pièce	K_{ow} = 6,27	Pas de potentiel de bioaccumulation
Constante de dissociation	pKa = 0,7 à 25 °C	Potentiel de mobilité dans le sol
Stabilité (température, métaux)	Stable sous toutes les conditions environnementales	

Tableau 1.3 Préparation commerciale : insecticide Assail Brand 70 WP

Propriété	Résultat
Couleur	Blanc cassé (FB)* Gris pâle (FR)*
Odeur	Inodore
État physique	Solide, mou
Type de formulation	Poudre mouillable
Garantie nominale	70,0 % (limites : 67,0 % – 73,0 %)
Produits de formulation	Le produit ne contient aucun produit de formulation de la liste 1 de l'EPA ou aucune substance de la voie 1 de la PGST.
Matériau du contenant	Enveloppe soluble dans l'eau ou contenant d'aluminium rigide doublé de polyéthylène

Propriété	Résultat
Masse volumique apparente	22.0 lb/pi^3 (FB) 15.7 lb/pi^3 (FR)
pH (solution aqueuse à 1 %)	8.64 (FB) 7.19 (FR)
Réaction d'oxydation ou de réduction	Aucune
Stabilité à l'entreposage	Le produit est stable lorsqu'entreposé pendant quatre semaines à 54 °C. ***Le demandeur n'a pas soumis d'étude de la stabilité d'un entreposage d'une durée d'un an.***
Explosivité	Valeur K_{st} = 96 bar m/s Cette valeur Sme indique une capacité de faible explosion

[1] FB : formulation de base; FR : formulation de rechange

Tableau 1.4 Préparation commerciale : insecticide Pristine Brand RTU

Propriété	Résultat
Couleur	Limpide comme de l'eau
Odeur	Inodore
Etat physique	Liquide
Type de formulation	Liquide
Garantie nominale	0,006 % (limites = 0,005 – 0,008 %)
Produits de formulation	Le produit ne contient aucun produit de formulation de la liste 1 de l'EPA ou aucune substance de la voie 1 de la PGST.
Matériau du contenant	Plastique
Densité	1
pH (solution aqueuse à 1 %)	4.5

Propriété	Résultat
Réaction d'oxydation ou de réduction	Aucune
Stabilité d'entreposage	Le produit est stable lorsqu'entreposé pendant quatre semaines à 54 °C. ***Le demandeur n'a pas soumis d'étude de la stabilité d'un entreposage d'une durée d'un an.***
Explosivité	S. O.

1.3 Détails relatifs aux utilisations proposées et autres renseignements

L'insecticide Assail Brand 70 WP (usage commercial) est une formulation d'acétamipride en poudre mouillable. Ce produit est destiné à la lutte contre les insectes nuisibles dans les cultures vivrières. La catégorie de sites d'utilisation (CU) proposée pour ce produit est la CU n° 14 – cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine.

L'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP (classe à usage commercial) est une formulation d'acétamipride en poudre mouillable emballée sous forme de sacs hydrosolubles. La formulation est identique à celle de l'Assail Brand 70 WP. Le Chipco Brand Tristar 70 WSP est destiné à la lutte contre les insectes nuisibles dans les plantes non-vivrières cultivées en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur ainsi que dans les plantes ornementales d'extérieur. Les catégories de sites d'utilisation (CU) proposées pour ce produit sont la CU n° 6 – plantes non-vivrières cultivées en serre et la CU n° 27 – plantes ornementales d'extérieur.

L'insecticide Pristine Brand RTU (usage domestique) est un produit prêt à l'emploi (PE) (aucune dilution nécessaire) contenant de l'acétamipride pour la lutte contre les insectes nuisibles sur les cultures vivrières ainsi que sur les plantes ornementales non vivrières d'extérieur. Les CU proposées pour ce produit sont la CU n° 14 – cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine et la CU n° 27 – plantes ornementales d'extérieur.

Se reporter à la section 7.1.1 pour obtenir des renseignements détaillés sur les utilisations proposées, les taux d'application et les taux saisonniers maximums pour ces deux produits.

2.0 Méthodes d'analyse

2.1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Se référer au tableau sommaire 2.1 de l'annexe I.

2.2 Méthodes d'analyse de la formulation

Se référer au tableau sommaire 2.2 de l'annexe I.

2.3 Méthodes d'analyse des résidus

2.3.1 Méthodes d'analyse des résidus multiples

Le demandeur a soumis des données concernant la récupération de résidus d'acetamipride selon les protocoles de la méthode d'analyse des résidus multiples de la Food and Drugs Act (FDA) (PAM, vol. I).

Protocole A
La substance testée ne contient pas de *N*-méthylcarbamate dans sa formule et n'est pas naturellement fluorescente; le reste du Protocole A n'était donc pas requis.

Protocole C
Le demandeur a effectué les épreuves de chromatographie en phase gazeuse avec de l'acétamipride dissous dans de l'acétone. Selon le Protocole C, il a utilisé la détection azote-phosphore et la capture d'électrons pour la substance à l'étude. Les résultats des analyses en chromatographie gazeuse sont exprimés comme un rapport du temps de rétention du pic chromatographique (en minutes) pour l'acétamipride, comparée à un produit chimique de référence, le chlorpyrifos. Puisque la substance testée était chromatographique, le demandeur a poursuivi les analyses selon les Protocoles D, E, et F.

Protocole D
Le demandeur a procédé à des tests de récupération à l'aide de la méthode complète sans le nettoyage au Florisil pour les matrices non grasses, en utilisant une colonne DB-1 et la détection azote-phosphore. Il a choisi des oranges comme échantillon alimentaire non gras. Il a répété l'échantillonnage avec des oranges fortifiées avec de l'acétamipride à des concentrations de 0,05 et 0,25 parties par million (ppm). Les récupérations d'acétamipride variaient de 0,0 à 41,2 % pour les quatre échantillons avec une récupération moyenne de 21,6 ± 20,7 %.

Protocole E
Le demandeur a évalué la récupération d'acétamipride de la colonne de Florisil à l'aide des méthodes du Protocole E303/Protocole F304 C1 et C2. Il a procédé à l'élution de colonnes de Florisil identiques remplies de la substance testée, selon les méthodes respectives. Avec la méthode C1, les récupérations variaient de 0,0 à 20,4 % et avec la méthode C2 de 0,0 à 11,3 %. Puisque les récupérations à partir des deux systèmes d'élution étaient inférieures à 30 %, d'autres analyses n'étaient pas nécessaires.

Protocole F
La récupération d'acétamipride étant inférieure à 30 % avec le Protocole E, le demandeur n'a pas procédé à l'évaluation à l'aide du Protocole F.

Les méthodes existantes couramment utilisées pour l'analyse de résidus multiples ne conviennent pas pour déterminer les résidus d'acétamipride.

2.3.2 Méthodes d'analyse des résidus sur des végétaux et des produits à base de végétaux

Le demandeur propose deux méthodes d'analyse de résidus d'acétamipride sur des végétaux : une matrice de légumes et de fruits non-agrumes et une matrice d'agrumes. Ces méthodes d'analyse des résidus sur des végétaux permettent seulement d'analyser le composé initial et, comme elles ne comportent pas d'étape d'hydrolyse, il est improbable qu'elles puissent déterminer des résidus conjugués.

Légumes et fruits non-agrumes (méthode 1)
Des échantillons de légumes et de fruits (non-agrumes) sont extraits avec du méthanol, puis filtrés. Les matrices sèches (< 20 % d'humidité) doivent être hydratées avant l'extraction. L'extrait filtré est dilué avec une solution aqueuse de chlorure de sodium (saumure) et entraîné avec de l'hexane (fraction rejetée). La phase saumure-méthanol est recueillie et entraînée à deux reprises avec du dichlorométhane (DCM). La phase DCM est décantée à travers du sulfate de sodium, mélangée avec le Florisil et évaporée jusqu'à siccité. Le Florisil sec, contenant la substance à analyser adsorbée, est alors ajouté à la colonne de Florisil actif. Les résidus d'acétamipride sont élués de la colonne avec de l'hexane et une solution d'acétone et d'hexane (50:50, v-v); l'éluat est évaporé jusqu'à siccité et l'on dissout les résidus dans une solution d'acétate d'éthyle et d'hexane (50:50, v-v). On procède à une purification additionnelle avec une colonne de gel de silice (10 % de gel de silice 60 désactivé) en utilisant de l'acétate d'éthyle comme éluant. L'éluat est évaporé jusqu'à siccité, on le dissout à nouveau dans de l'acétone et on l'analyse par chromatographie gazeuse (CG), avec une colonne DB-1701 et un détecteur de capture d'électrons (DCE) afin de déterminer les résidus d'acétamipride.

Des chromatogrammes représentatifs d'une foule de matrices de cultures de contrôle (céleri, résidus de graines de coton, poire, poivron, raisin, marc de raisin et purée de tomate) n'ont pas révélé d'interférences provenant des composantes des cultures ou des réactifs, des solvants ou des appareils en verre; la forme des pics était bonne. Avec la méthode 1, la linéarité observée était adéquate (coefficient de corrélation = 0,9990) dans une plage de 0,01 – 0,10 µg/mL (ppm) pour l'acétamipride. Le demandeur a également démontré une récupération adéquate à partir d'ajouts d'acétamipride, jusqu'à 10 ppm.

Le demandeur a établi la limite de quantification (LQ) de l'acétamipride à 0,01 ppm pour les fruits (non-agrumes) et les légumes. Les écarts-types mesurés, en ce qui touche les récupérations après le procédé d'ajout connu à la LQ, indiquaient une bonne répétabilité de la méthode.

Agrumes (méthode 2)
Des échantillons d'agrumes sont extraits avec de l'acétonitrile (ACN) puis filtrés. Les matrices sèches (< 20 % d'humidité) doivent être hydratées avant l'extraction. L'extrait filtré est dilué avec une solution aqueuse de chlorure de sodium (saumure) et entraîné

avec de l'hexane (fraction rejetée). La phase saumure-acétonitrile est recueillie et entraînée à trois reprises avec du DCM. La phase DCM est décantée à travers du sulfate de sodium et évaporée jusqu'à siccité. On dissout la phase DCM sèche dans une solution d'acétone et d'hexane (4:16, v-v) et on la soumet au nettoyage dans la colonne de Florisil. Les résidus sont élués de la colonne de Florisil avec une solution d'acétone et d'hexane (50:50, v-v). L'éluat est évaporé jusqu'à siccité; on dissout à nouveau les résidus dans de l'ACN et on les purifie dans une colonne d'extraction liquide-solide tC-8 avec une solution d'eau et d'ACN (85:15, v-v) comme éluant. L'éluat est dilué avec une solution d'eau et d'ACN (85:15, v-:v) en vue d'une quantification par chromatographie liquide à haute performance (CLHP). Les résidus sont quantifiés par CLHP en utilisant une colonne Zorbax® SB-Phényl, un détecteur de rayons UV (254 nm) et une phase mobile isocratique ou à gradient d'eau, d'ACN et de tétrahydrofurane.

Les chromatogrammes d'une foule de matrices de cultures de contrôle (pamplemousse, citron, orange, jus d'orange, pulpe sèche d'orange et essence d'orange) n'ont pas indiqué d'interférence (effet de fond) provenant des composantes des cultures ou des réactifs, des solvants ou des appareils de verre; la forme des pics était bonne. On a observé une linéarité adéquate (coefficient de corrélation = 0,9982) dans une plage de 0,05 – 0,20 µg/mL (ppm) pour l'acétamipride, à l'aide de la méthode 2. Le demandeur a également démontré une récupération adéquate des ajouts d'acétamipride jusqu'à 10 ppm. Il a établi la LQ pour l'acétamipride à 0,05 ppm pour les agrumes. Les écarts-types mesurés, en ce qui touche les récupérations après le procédé d'ajout connu à la LQ, indiquaient une bonne répétabilité de la méthode.

2.3.3 Méthodes d'analyse de résidus dans des aliments d'origine animale

Le demandeur a proposé deux méthodes d'analyse de l'acétamipride dans les matrices animales (ruminants et volaille). Ces méthodes fournissent des données distinctes pour l'acétamipride et le métabolite IM-2-1. Étant donné qu'aucune de ces méthodes ne comporte d'étape d'hydrolyse, il est improbable qu'elles puissent déterminer des résidus conjugués.

Les deux méthodes sont très semblables; les matrices étant combinées à de la célite et de l'acétonitrile (ACN). Les résidus d'acétamipride et de son métabolite IM-2-1 sont extraits par macération, filtrés et concentrés par évaporation rotative. Pour les tissus adipeux, les échantillons sont combinés à de l'ACN et réchauffés dans un bain d'eau jusqu'à ce que le gras soit fondu. Les résidus d'acétamipride et de son métabolite IM-2-1 sont ensuite extraits par macération, réfrigérés jusqu'à solidification du gras, filtrés et concentrés par évaporation rotative. Les résidus concentrés sont dilués avec une solution aqueuse de chlorure de sodium et entraînés à deux reprises avec de l'hexane (phase hexane rejetée) et par trois fois avec du DCM. Les phases de DCM sont décantées à travers du sulfate de sodium et évaporées jusqu'à siccité. On dissout ensuite la phase organique sèche dans une solution d'hexane et d'acétone (80:20, v-v) et on la soumet au nettoyage dans la colonne de Florisil. Les résidus sont élués de la colonne de Florisil avec une solution d'hexane et d'acétone (1:1, v-v). L'éluat de la colonne de Florisil est évaporé jusqu'à siccité, on le

dissout à nouveau dans de l'eau à l'aide d'un bain ultrasonique et on le purifie davantage au moyen d'une cartouche d'octadécyle (C18) avec une solution d'eau et d'ACN (85:15, v-v) comme éluant. L'extrait final est quantifié par CLHP au moyen d'une colonne Zorbax® SB-Phényl, d'un détecteur de rayons ultraviolets (254 nm) et d'une phase mobile d'eau, d'ACN et de tétrahydrofurane (75:20:5; v-v-v).

Dans la méthode utilisée pour l'analyse des échantillons de volaille, le temps de retention est d'environ 11,25 min pour l'acétamipride et de 8,95 min pour le métabolite IM-2-1. Des chromatogrammes représentatifs de matrices animales de contrôle (œufs, muscles, tissus adipeux et foie) n'ont pas indiqué d'effet de fond; les formes des pics dans les échantillons fortifiés étaient bonnes. On a utilisé un étalon externe. On a observé une linéarité adéquate (coefficient de corrélation > 0,999 pour chaque substance à analyser) dans une plage de 0,01 à 0,5 ppm pour l'acétamipride et de 0,05 à 2 ppm pour son métabolite IM-2-1. On a établi les limites de LQ pour l'acétamipride et son métabolite IM-2-1 à 0,01 ppm pour les œufs, les muscles et les tissus adipeux, et à 0,05 ppm pour le foie. Les écarts-types mesurés, en ce que a trait aux récupérations après le procédé d'ajout connu à la LQ, semblaient indiquer une bonne répétabilité de la méthode.

Contrairement à la méthode utilisée pour l'analyse des échantillons de volaille, la méthode utilisée d'analyse des fractions de ruminants comportait des temps de rétention d'environ 10,75 min pour l'acétamipride et de 8,5 min pour le métabolite IM-2-1. Les chromatogrammes n'ont pas indiqué d'interférence au niveau des analytes et la forme du pic était adéquate. Les chromatogrammes représentatifs des contrôles (œufs, muscle, tissus adipeux et foie) n'ont pas révélé d'effet de fond et les formes des pics des échantillons fortifiés étaient bonnes. On a utilisé un étalon externe. On a observé une linéarité adéquate (coefficient de corrélation > 0,999 pour chaque substance à analyser) dans une plage de 0,01 à 0,5 ppm pour l'acétamipride et de 0,05 à 2 ppm pour son métabolite IM-2-1. On a établi les LQ pour l'acétamipride et son métabolite IM-2-1 à 0,01 ppm pour le lait, les muscles et les tissus adipeux, et à 0,05 ppm pour le foie et les reins. Les écarts-types mesurés, en ce que a trait aux récupérations après le procédé d'ajout connu à la LQ, semblaient indiquer une bonne répétabilité de la méthode.

3.0 Effets sur la santé humaine et animale

3.1 Effets pertinents pour la santé humaine et animale découlant de l'exposition à la matière active, à des impuretés dans la matière active ou à leurs produits de transformation

3.1.1 Absorption, répartition, métabolisme et excrétion

Le demandeur a effectué des études de métabolisme du NI-25 (acétamipride de qualité technique, tous à > 99 % de matière active (m. a.) sous la forme marquée à la pyridine cyclique [^{14}C]-NI-25 d'une pureté radiochimique de 97,1 à 99,8 %, sous la forme cyano-marquée [CN-^{14}C]-NI-25 d'une pureté radiochimique de 98,5 à 99,2 %, et sous la forme

non marquee NI-25) sur des rats Sprague-Dawley mâles et femelles. En voici les descriptions :

1. **Étude de métabolisme – dose unique** (MRID n° 44988505)

   (1) Groupe A. Administration de 1 mg/kg de [^{14}C]-NI-25 par intraveineuse (i.v.) à cinq mâles et huit femelles (cinétique de l'excrétion, analyse quantitative des métabolites);
   (2) Groupe B. Administration de 1 mg/kg de [^{14}C]-NI-25 par gavage à cinq rats de chaque sexe (cinétique de l'excrétion, analyse des métabolites), cinq rats de chaque sexe (niveaux sanguins) et neuf rats de chaque sexe (répartition dans les tissus);
   (3) Groupe D. Administration de 50 mg/kg de [^{14}C]-NI-25 par gavage à cinq rats de chaque sexe (niveaux sanguins), cinq rats de chaque sexe (taux d'excrétion, analyse des métabolites) et neuf rats de chaque sexe (répartition dans les tissus);
   (4) Groupe CN-B. Administration de 1 mg/kg de [CN-^{14}C]-NI-25 par gavage à cinq rats de chaque sexe (niveaux sanguins) et cinq rats de chaque sexe (taux d'excrétion et analyse des métabolites).

2. **Étude de métabolisme – dose répétée pendant 15 jours** (MRID n° 44988506) Évaluation de l'absorption, du métabolisme et de la répartition dans les tissus et analyse des métabolites dans les groupes suivants :

   (5, 6, 7) Groupes I, II, III. Administration de 1 mg/kg de [^{14}C]-NI-25 par gavage pendant 15 jours à trois rats de chaque sexe, ensuite sacrifiés respectivement 1, 10 et 96 h après l'administration de la 15^{e} dose;
   (8, 9) Groupes IV, V. Administration de 1 mg/kg de NI-25 (non marqué) par gavage pendant 14 jours, suivie de l'administration de 1 mg/kg de [^{14}C]-NI-25 au 15^{e} jour à cinq rats de chaque sexe, ensuite sacrifiés respectivement 96 et 48 h après la dernière dose (cinétique de l'excrétion, répartition dans les tissus, analyse des métabolites);
   (10) Groupe VI. Contrôles – Administration d'une solution saline à 0,9 % à deux rats de chaque sexe, sacrifiés 96 h après la 15^{e} dose.

3. **Étude de l'excrétion biliaire** (MRID n° 44988507)

   (11) Groupe BII. Administration de 1 mg/kg de [^{14}C]-NI-25 par gavage, à quatre rats de chaque sexe; sonde dans le conduit biliaire pour la collecte de la bile à des intervalles de 3, 6, 12, 24 et 48 h après l'administration de la dose; collecte de l'urine, des excréments, du foie et du conduit gastro-intestinal :
   (12) Groupe BI. Contrôles – Administration d'une solution saline à deux rats de chaque sexe.

4. **Caractérisation des métabolites** (MRID n° 44988504)

(13) Groupe C. Détermination quantitative et qualitative des métabolites dans l'urine et les excréments à l'aide des échantillons du Groupe IV. Le dossier MRID n° 44988503 donne une description de ces études.

Le demandeur n'a relevé aucun effet toxicologique relié à ces traitements. La récupération de la radioactivité administrée variait de l'ordre de 89,6 et 106 % pour tous les groupes (sauf le groupe V dont la récupération était de l'ordre de 71,6 à 85,6 %, probablement à cause de la perte de l'échantillon d'urine). L'absorption du NI-25 administré par voie orale était rapide et complète. L'estimation de l'absorption en comparant l'excrétion dans l'urine par suite de l'administration orale et intraveineuse (i.v.) (c.-à-d. [excrétion urinaire – adm. orale/excrétion urinaire – adm. i.v.] × 100) indiquait une absorption de l'ordre de 96 à 99 % après l'administration orale. Ces résultats sont conformes aux données d'excrétion urinaire, de lavage de la cage et de charge corporelle ou tissulaire obtenues lors des expériences avec des doses répétées et qui indiquaient une absorption de l'ordre de 65 à 75 %. Il ne semblait pas y avoir de différences biologiques pertinentes reliées au sexe. Les paramètres pharmacocinétiques correspondent à une absorption et une excrétion rapides. Les pics de concentration dans le sang ont eu lieu entre une et deux h pour les groupes recevant la dose la plus faible (1 mg/kg) et très peu de temps après (moins de quatre h) pour le groupe recevant la dose élevée (50 mg/kg). Après 48 h, le sang était presque complètement libre de produit. Les demi-vies dans les tissus variaient de 3,5 à 5,9 h pour les mâles et de 2,9 à 7,9 h pour les femelles du groupe sujet à la faible dose, et de 6,0 à 8,5 h pour les mâles et de 6,3 à 8,3 h pour les femelles du groupe sujet à la dose élevée. Ces résultats suggèrent que l'élimination des tissus n'a pas été affectée de façon importante par une augmentation de 50 fois la dose. Le temps d'absorption dans les tissus était semblable à celui dans le sang, correspondant à une excrétion rapide et complète. Il n'y avait pas de signe de séquestration de la radioactivité et aucune différence significative reliée au sexe. Les paramètres pharmacocinétiques dérivés de l'étude de dose répétée pendant 15 jours étaient semblables à ceux de l'étude avec dose unique.

L'élimination de [^{14}C]- NI-25 s'est fait principalement par l'excrétion urinaire. L'excrétion de NI-25 a été rapide indépendamment de la dose ou de la position du marqueur. La majorité de l'excrétion urinaire (de 76 à 97 %) a eu lieu dans les 24 h, pour les groupes ayant reçu une dose orale unique. L'excrétion urinaire suivant l'administration par i.v. était semblable à celle observée pour l'administration par voie orale. Les résultats pour les doses répétées indiquaient aussi une excrétion urinaire rapide et complète (en 24 h pour la plupart). Le pourcentage d'excrétion fécale de la substance marquée à la pyridine cyclique, dans le cas de l'administration d'une dose unique par voie orale ou i.v., se situait entre 12 et 17 % environ et, pour la substance cyano-marquée, seulement à 5 % environ. Dans l'étude de dose répétée, le pourcentage d'excrétion fécale de la radioactivité administrée se situait entre 21 et 35 %, ce pourcentage étant légèrement supérieur dans le cas des rats mâles (soit de 33 à 35 % chez les mâles et de 22 à 29 % chez les femelles dans la plupart des groupes). Comme on s'y attendait, l'excrétion fécale

de la radioactivité par les rats dans l'étude d'élimination biliaire était moindre, soit un pourcentage de 6.72 % chez les mâles et de 5.84 % chez les femelles. On a observé une variabilité individuelle assez considérable dans l'étude d'élimination biliaire, bien que l'excrétion biliaire moyenne de la radioactivité ne variait pas de façon importante entre les sexes. Après 48 h, l'élimination biliaire représentait environ 19 % de la radioactivité administrée.

Les données de répartition dans les tissus pour l'étude de dose répétée ont révélé une large répartition de la substance mais de faibles charges tissulaires (généralement < 1 % de la dose administrée). Comme on s'y attendait, on a trouvé la plus importante radioactivité dans le conduit gastro-intestinal (y compris dans le contenu de la lumière), où l'on a détecté, chez le groupe I, jusqu'à 3 à 4 % de la dose administrée. Le foie et les reins contenaient aussi des niveaux légèrement plus élevés que les autres tissus mais sans excéder 0.66 % de la dose et la concentration déclinait de façon importante entre 1 et 96 h suivant l'administration de la dernière des 15 doses. À la 96e h après l'administration de la dose (groupes II et IV), les niveaux de radioactivité dans la plupart des tissus étaient de l'ordre de < 0.007 % de la dose administrée. Il n'y avait pas de différence significative entre la radioactivité dans le sang total et celle retrouvée dans le plasma. On n'a observé aucune différence reliée au sexe. On a remarqué une tendance similaire des niveaux de radioactivité dans les tissus, lors des études de dose unique et d'excrétion biliaire. Les données indiquaient que la répétition de 15 doses quotidiennes de 1 mg/kg ne provoquait pas de séquestration tissulaire de la substance testée ou de ses métabolites. Sous ces conditions expérimentales, le NI-25 est largement et rapidement métabolisé. Les métabolites comptaient pour 79 à 86 % de la radioactivité administrée et les profils étaient semblables pour les mâles et les femelles, ainsi que dans les groupes de dose unique administrée par voie orale ou i.v. (marqueur cyclique). On a récupéré seulement de trois à sept pour cent de la dose sous forme de substance non modifiée dans l'urine et les excréments. La phase I de biotransformation semble être la déméthylation de la substance d'origine en un métabolite principal, le IM-2-1 (de 13 à 24 % de la dose unique administrée et de 15 à 20 % dans le cas de la dose répétée). Le métabolite le plus abondant identifié chez les deux sexes était l'acide 6-chloronicotinique, ou IC-O (représentant de 24 à 28 % de la dose dans l'étude de dose unique et de 8 à 10 % de la dose dans l'étude de dose répétée), donnant lieu au retrait du groupe cyanoacétamide du métabolite IM-2-1 déméthylé. Ce retrait (et le retrait direct de ce groupe dans le cas de NI-25) donnait lieu aux métabolites cyanoacétamides IS-1-1 et IS-2-1, identifiés dans le groupe recevant une dose unique de NI-25 cyano-marqué. Les métabolites urinaires et fécaux provenant de l'étude de dose répétée (groupe IV) présentaient des différences mineures à ceux des groupes ayant reçu une dose unique; la différence la plus pertinente étant une légère augmentation du conjugué de glycine de l'IC-O (10 % de la dose chez les deux sexes comparativement à < 4 % de la dose chez les groupes recevant une dose unique), indiquant une induction des enzymes métaboliques lors d'une exposition répétée.

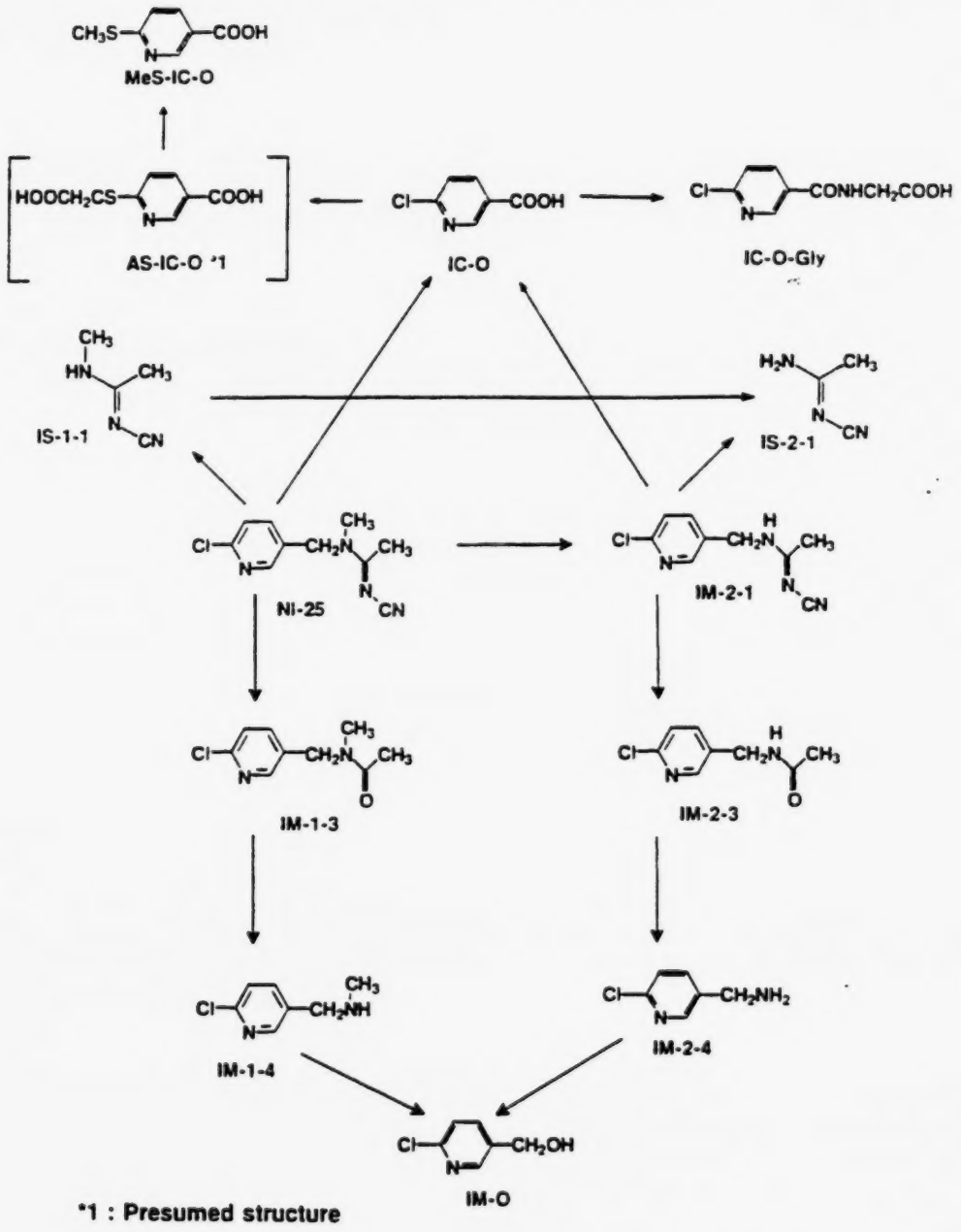


Figure 1. Voie métabolique proposée pour le [^{14}C] NI-25 chez les rats.
Source : MRID n° 44988505, Fig. 3, p. 43.

3.1.2 Toxicité aiguë du produit technique, des métabolites et des préparations commerciales

L'acétamipride de qualité technique, pure à 99,5 %, s'est révélé très toxique pour les rats Sprague-Dawley lors d'une exposition par voie orale, faiblement toxique lors de l'exposition cutanée et légèrement toxique lors de l'exposition par inhalation. L'acétamipride de qualité technique s'est avéré peu irritant pour les yeux et non irritant pour la peau des lapins Néo-Zélandais blancs (NZB). Une étude de sensibilisation cutanée utilisant la méthode de maximisation sur des cobayes a donné des résultats négatifs.

Le demandeur a procédé à plusieurs études sur les métabolites de l'acétamipride. Ces études ont toutes indiqué que la toxicité aiguë des métabolites chez les rats Sprague-Dawley était inférieure à celle de la matière active de qualité technique, lors de l'exposition par voie orale ou cutanée.

La préparation commerciale Assail 70 WP, contenant 71,5 % d'acétamipride, s'est avérée modérément toxique pour les rats Sprague-Dawley, lors de l'exposition par voie orale, faiblement toxique chez les lapins NZB lors de l'exposition cutanée et chez les rats Sprague-Dawley lors de l'exposition par inhalation. L'insecticide Assail 70 WP a causé une irritation oculaire et cutanée minime chez les lapins NZB. Une étude de sensibilisation cutanée utilisant la méthode Buehler a donné des résultats négatifs.

La préparation commerciale Pristine Brand RTU, contenant 0,006 % d'acétamipride, s'est révélée faiblement toxique pour les rats Sprague-Dawley exposés par voie orale et respiratoire et faiblement toxique pour les lapins NZB exposés par voie cutanée. L'insecticide a causé une irritation oculaire minime chez les lapins NZB. Une étude de sensibilisation cutanée utilisant la méthode Buehler a donné des résultats négatifs.

3.1.3 Génotoxicité

L'acétamipride de qualité technique a fait l'objet d'une batterie de tests visant à évaluer sa génotoxicité. Le demandeur n'a découvert aucune preuve de potentiel mutagène lors d'un test *in vitro* de mutation génique inverse chez des bactéries, en présence et en absence d'activation métabolique exogène. De la même façon, les résultats d'un test *in vitro* de mutation génique chez des cellules d'ovaire de hamster chinois se sont avérés négatifs, en présence ou en absence d'activation métabolique exogène. Le test *in vitro* d'aberration chromosomique a donné un résultat faiblement positif en absence d'activation métabolique et un résultat positif, en fonction de la dose, en présence d'activation métabolique; ces résultats indiquent que l'acétamipride était clastogène sous ces conditions expérimentales. Le test *in vivo* d'aberration chromosomique chez des rats Sprague-Dawley n'a donné aucune preuve de clastogénicité de l'acétamipride. L'acétamipride n'a pas induit de synthèse imprévue d'ADN lors d'un test effectué dans une culture de cellules hépatiques primaires de rat et les résultats du test *in vivo* du micronoyau chez la souris étaient négatifs.

Le demandeur a effectué plusieurs études sur les métabolites pour déterminer leur potentiel de génotoxicité. Cinq métabolites différents ont fait l'objet de tests de mutation génique chez des bactéries et les résultats ont tous été négatifs. On a également procédé à un test de mutation génique d'un métabolite dans une culture de cellules de mammifère et d'un test *in vivo* du micronoyau chez les souris. Ces deux tests ont donné des résultats négatifs. Compte tenu des résultats observés lors des tests de génotoxicité effectués avec la matière active de qualité technique (MAQT) et ses métabolites, on en conclut que l'acétamipride n'est pas considéré comme génotoxique.

3.1.4 Toxicité subchronique et toxicité chronique

Le demandeur a évalué la toxicité subchronique et chronique de l'acétamipride chez des souris, des rats et des chiens. Il a d'abord procédé à des études de 28 et de 90 jours afin d'établir la plage des toxicités et de déterminer les niveaux appropriés de doses à utiliser dans les études à long terme. Il a également effectué une étude de toxicité cutanée de 21 jours chez des lapins.

3.1.4.1 Toxicité subchronique et toxicité chronique chez la souris

L'étude de la toxicité orale subchronique (MRID n° 44988425) chez la souris mettait en jeu des groupes de 10 souris Crj:CD-1™ (ICR) de chaque sexe qui ont reçu, par ajout au régime alimentaire, des doses de niveaux différents (0, 400, 800, 1 600, ou 3 200 ppm) de la substance 31-1359 (n° de lot 591001-7; 99,2 % de m. a.), pendant au moins 90 jours. Les doses moyennes pondérées en fonction du temps pour les mâles étaient respectivement de 0; 53,2; 106,1; 211,1 et 430,4 mg/kg/j, et pour les femelles de 0; 64,6; 129,4; 249,1 et 466,3 mg/kg/j respectivement.

Des décès reliés au traitement ont eu lieu, notamment un mâle ayant reçu une concentration de 3 200 ppm trouvé mort, un autre mâle moribond sacrifié à la douzième semaine, ainsi que deux femelles (groupe de 3 200 ppm) décédées à la huitième et dixième semaine respectivement. Les symptômes cliniques de toxicité se sont limités à des tremblements chez cinq femelles sur dix du groupe de 3 200 ppm, et ce de la quatrième à la treizième semaine. On n'a observé aucun signe clinique relié au traitement chez les mâles ou les autres femelles traitées.

Pendant toute la durée de l'étude, les masses corporelles absolues, les gains de masse corporelle, la consommation alimentaire et le rendement nutritif étaient semblables chez les mâles et femelles des groupes de 400 et 800 ppm et chez les contrôles. Chez les mâles et les femelles du groupe de 3 200 ppm, les masses absolues hebdomadaires étaient respectivement de 65 à 79 % et de 64 à 77 % de celles des contrôles, et ces différences étaient statistiquement significatives dès la première semaine. Le changement global de masse corporelle chez les mâles et femelles du groupe de 3 200 ppm s'est soldé en une perte de masse nette chez les deux sexes, significativement inférieure comparativement aux contrôles. Les masses corporelles absolues des mâles et femelles du groupe de 1 600 ppm étaient également significativement inférieures à celles des contrôles (de 82 à

91 %) dès le début de la 3e semaine pour les mâles et de la 1ère semaine pour les femelles. Les gains totaux de masse corporelle chez les mâles et les femelles du groupe de 1 600 ppm étaient respectivement de 19 % et de 21 % de ceux des contrôles.

Pendant toute la durée de l'étude, sauf pour les troisième et douzième semaines, les mâles du groupe de 3 200 ppm avaient une consommation alimentaire significativement inférieure à celle des contrôles (de 64 à 75 %) et il en était de même pour les femelles du groupe de 3 200 ppm (de 65 à 73 %) pendant toute la durée de l'étude. Les rendements nutritifs hebdomadaires des groupes de 3 200 ppm ont souvent été négatifs et habituellement inférieurs à ceux des contrôles, avec une différence statistiquement significative lors de certaines semaines. La consommation alimentaire et le rendement nutritif des groupes de 1 600 ppm ont été variables et n'indiquaient pas de tendance cohérente.

La nécropsie macroscopique n'a révélé aucune lésion en rapport au traitement et les analyses du sang, de l'urine ou des paramètres ophtalmologiques n'ont signalé aucun effet biologique significatif ou lié à la dose. Les paramètres hématologiques des mâles et femelles du groupe de 3 200 ppm n'ont pas été mesurés puisque la croissance était réduite de façon importante et que l'on n'observait aucun changement relié à la substance testée à des doses inférieures.

Chez les mâles et les femelles des groupes de 1 600 et 3 200 ppm, les différences au niveau des paramètres de chimie clinique, des lésions histopathologiques et des masses des organes indiquaient un état d'inanition. Comparativement aux contrôles, les niveaux de glucose était significativement inférieurs chez les mâles du groupe de 1 600 ppm (70 % de ceux des contrôles) et chez les mâles et femelles du groupe de 3 200 ppm (tous deux à 40 % de ceux des contrôles). Le cholestérol total était également inférieur chez les femelles du groupe de 1 600 ppm (66 % des contrôles) et chez les mâles et femelles du groupe de 3 200 ppm (respectivement 56 et 52 % des contrôles). À 3 200 ppm, les mâles et les femelles montraient une augmentation significative de l'azote uréique du sang (AUS) (respectivement de 137 et de 178 %), du sérum glutamo-pyruvique transaminase (SGPT) (respectivement de 157 et de 233 %) et du sérum glutamo-oxaloacétique transaminase (SGOT), comparativement aux contrôles. Chez les animaux du groupe de 3 200 ppm, on a observé la déplétion des graisses dans la corticosurrénale chez quatre mâles sur dix et quatre femelles sur huit.

Chez les mâles du groupe de 3 200 ppm, les masses absolues des poumons, de la rate et des reins étaient inférieures à celles des contrôles. La masse moyenne relative (par rapport à la masse corporelle) de la rate était significativement inférieure tandis que les masses relatives (par rapport à la masse corporelle) du cerveau, des poumons, du foie, de la glande surrénale et des testicules étaient significativement supérieures à celles des contrôles. Chez les femelles du groupe de 3 200 ppm, les masses absolues du cerveau, du thymus, des poumons, de la rate, de la glande surrénale et des ovaires étaient significativement inférieures à celles des contrôles. On a aussi noté chez les femelles du groupe de 3 200 ppm des hausses significatives des masses relatives du cerveau, des

poumons et du foie ainsi que des baisses significatives des masses relatives de la rate et des ovaires, par rapport à celles des contrôles. Chez le groupe de 1 600 ppm, les différences significatives des masses des organes comprenaient une diminution de la masse absolue de la rate chez les mâles, une augmentation de la masse relative du foie et des testicules chez les mâles, une diminution des masses absolues du cerveau et des reins chez les femelles et une augmentation des masses relatives du foie chez les femelles. Les différences entre les masses relatives des organes peuvent avoir été causées par des masses corporelles inférieures chez les animaux des groupes traités comparativement aux masses corporelles des animaux des groupes de contrôle.

Par conséquent, le seuil avec effet nocif observé (SENO) pour les souris mâles et femelles est de 1 600 ppm (soit 211,1 et 249,1 mg/kg/j, respectivement), compte tenu des masses corporelles et des gains de masse réduits, des diminutions des niveaux de glucose et de cholestérol, et des masses absolues réduites des organes. La dose sans effet nocif observé (DSENO) pour les mâles et les femelles est de 800 ppm (106,1 et 129,4 mg/kg/j, respectivement).

L'étude d'oncogénicité (MRID n° 44988428) mettait en jeu des groupes de 50 souris Crl:CD-1 (ICR) BR de chaque sexe qui ont reçu, par ajout au régime alimentaire, des doses différentes (0, 130, 400, ou 1 200 ppm) d'acétamipride (99,7 % de m. a.) (correspondant à 0/0; 20.3/25.2; 65.6/75.9; 186.3/214.6 mg/kg de masse corporelle (m. c.) par jour chez les mâles et les femelles, respectivement), pendant 78 semaines. Des groupes additionnels de 10 souris de chaque sexe ont reçu les mêmes concentrations alimentaires et ont été sacrifiés pour évaluation préliminaire après 52 semaines.

Le traitement à l'acétamipride n'a pas eu d'effet sur les taux de survie (comparativement au groupes de contrôle). Les symptômes cliniques reliés au traitement se sont limités à une diminution de la défécation au cours des treize premières semaines de l'étude chez les mâles et les femelles soumis à la plus forte dose. On n'a observé aucun effet relié au traitement lors de l'analyse hématologique ou de la pathologie macroscopique.

Les gains moyens de masse chez les mâles et les femelles soumis aux plus fortes doses étaient significativement inférieurs à ceux des contrôles pendant la première année de l'étude, mais ces différences s'estompaient au cours de la deuxième année de l'étude. Les mâles et les femelles des groupes soumis aux doses les plus élevées avaient des masses corporelles absolues significativement inférieures à celles des contrôles pendant toute la durée de l'étude. Chez les mâles et les femelles des groupes soumis à des doses moyennes ou faibles, les masses corporelles, les gains de masse et la consommation alimentaire n'étaient pas différents de ceux des contrôles. Par contre, à 1 200 ppm, la consommation alimentaire était réduite de façon significative et le rendement nutritif également réduit de façon importante pendant les premières semaines de l'étude.

Les mâles et femelles soumis aux doses élevées avaient une incidence accrue de dilatation centrolobulaire des cellules hépatiques mais ne montraient autre signe histopathologique d'importance toxicologique. Ce traitement à l'acétamipride pendant 78 semaines n'a pas

donne lieu à d'augmentation significative de l'incidence des lésions néoplasiques. Sous ces conditions expérimentales, l'acétamipride n'était pas oncogénique chez les souris CD-1.

Le SENO dans le régime alimentaire est de 1 200 ppm (186 et 215 mg/kg/j chez les mâles et les femelles, respectivement), compte tenu des masses corporelles et des gains de masses réduits ainsi que de la diminution de la consommation alimentaire, et la DSENO est de 400 ppm (65,6 et 75,9 mg/kg/j chez les mâles et les femelles, respectivement).

3.1.4.2 Toxicité subchronique et toxicité chronique chez le rat

Le demandeur a aussi procédé à une étude de la toxicité orale subchronique (MRID n° 44651843) chez des rats (Sprague-Dawley) Crj:CD. Des groupes de 10 rats de chaque sexe ont reçu, par ajout au régime alimentaire, de l'acétamipride (> 99 % de m. a.) à des doses différentes (0, 50, 100, 200, 800, ou 1 600 ppm – soit 0; 3,1; 6,0; 12,4; 50,8 et 99,9 mg/kg/j pour les mâles, respectivement, et 0; 3,7; 7,2; 14,6; 56,0, et 117,1 mg/kg/j pour les femelles, respectivement), pendant 13 semaines.

Le traitement à l'acétamipride a induit une réduction du taux de croissance reliée à la dose, chez les mâles et les femelles, tel qu'indiqué par des réductions de masse corporelle, de consommation alimentaire, de rendement nutritif et (ou) de masse absolue des organes.

Chez les animaux recevant 800 ppm d'acétamipride, la masse corporelle absolue était réduite chez les mâles au cours des douze premières semaines (de 90 à 92 % de celle des contrôles) et chez les femelles de la sixième à la treizième semaine (de 89 à 90 %). Pendant la période du traitement, les mâles et les femelles soumis à la dose de 800 ppm ont pris respectivement 13 % et 21 % moins de poids que les contrôles, donnant lieu respectivement à des masses corporelles finales de l'ordre de 91 et 89 % de celles des contrôles. Les niveaux de consommation alimentaire (g/animal/j) étaient réduits chez les mâles du groupe de 800 ppm à la 1ère semaine (80 % des niveaux observés chez les contrôles) et chez les femelles du groupe de 800 ppm aux semaines 1 à 7, 10, 12 et 13 (80 à 91 % des niveaux observés chez les contrôles). Les rendements nutritifs moyens n'étaient pas statistiquement différents.

Chez les animaux recevant 1 600 ppm d'acétamipride, les mâles et les femelles avaient des masses corporelles absolues moyennes réduites à chaque semaine du traitement (de l'ordre de 85 à 87 % pour les mâles et de 77 à 90 % pour les femelles) et la moyenne finale des masses corporelles absolues en fin de traitement était respectivement de 87 et 79 % inférieure à celle des contrôles. Les gains moyens de masse corporelle pour les treize premières semaines du traitement étaient respectivement de 80 et 59 % de ceux des contrôles. Les mâles ayant reçu la plus forte dose avaient une consommation alimentaire inférieure à celle des contrôles pendant les sept premières semaines (de l'ordre de 78 à 91 %) et les femelles du groupe de la plus forte dose indiquaient les mêmes réductions pendant les treize premières semaines (de l'ordre de 73 à 91 %). Les mâles du groupe de

la dose élevée présentaient un rendement nutritif moyen réduit à la première semaine ainsi qu'à la sixième semaine (52 et 79 % des rendements observés chez les contrôles, respectivement), et on observait la même réduction de rendement nutritif chez les femelles du groupe de la dose élevée aux semaines 1, 3, et 6 (soit 41, 66, et 47 % des rendements observés chez les contrôles, respectivement). En outre, les femelles du groupe de la dose élevée présentaient des changements de masse des organes correspondant aux masses corporelles réduites, y compris des masses absolues réduites pour le coeur (87 %), les reins (de 87 à 90 %), et les glandes surrénales (de 79 à 80 %), ainsi que des masses relatives accrues pour le cerveau (126 %), les poumons (123 %), le coeur (113 %) et les reins (de 112 à 116 %).

Les mâles et les femelles soumis à la dose la plus élevée avaient des niveaux accrus de cholestérol total (de l'ordre de 141 % de ceux des contrôles chez les mâles et de 124 % chez les femelles). Les masses des foies étaient plus grandes par rapport aux masses corporelles chez les mâles et les femelles des groupes de 800 et 1 600 ppm (respectivement de l'ordre de 113 et de 126 % pour les mâles et de 115 et 128 % pour les femelles). L'examen microscopique du foie a révélé une dilatation centrolobulaire chez 10 mâles sur 10 des groupes de 800 et 1 600 ppm et chez 8 femelles sur 10 et 10 femelles sur 10 des groupes de 800 et 1 600 ppm respectivement; la gravité moyenne de la lésion étant évaluée à 1.8 et 3.0, respectivement pour les mâles, et à 1.0 et 1.9, respectivement pour les femelles. On n'a observé de telle lésion chez aucun autre animal traité ni chez les contrôles.

Le SENO pour les rats mâles et femelles est de 800 ppm (50.8 et 56.0 mg/kg/j, respectivement) d'après les réductions, en fonction de la dose, des masses corporelles, gains de masse corporelle et consommation alimentaire. La DSENO pour les rats mâles et femelles est de 200 ppm (12.4 et 14.6 mg/kg/j, respectivement).

Le demandeur a étudié la toxicité chronique et l'oncogénicité (MRID n° 44988429 et n° 45245304) du NI-25 (> 99 % de m. a.; n° de lot NNI-01) chez des rats Crl:CD® BR. Des groupes de 60 rats mâles et 60 rats femelles ont reçu, par ajout alimentaire, des concentrations de 0, 160, 400 et 1 000 ppm (soit 0; 7,1; 17,5 et 46,4 mg/kg/j pour les mâles et 0; 8,8; 22,6 et 60,0 mg/kg/j pour les femelles) de NI-25. On a sacrifié 10 rats de chaque sexe par dose après 12 mois pour des évaluations préliminaires; on a continué le régime respectif des autres animaux jusqu'à 24 mois.

Le traitement n'a pas eu d'effet sur la mortalité, les yeux, l'hématologie, la chimie clinique ou les paramètres de l'analyse d'urine et on n'a rien trouvé d'important chez aucun animal, mâle ou femelle, peu importe la dose reçue de substance testée. Les signes cliniques dont l'incidence étaient accrue de façon significative chez les animaux traités incluaient notamment des râles pendant les semaines 66 à 78 chez les mâles ayant reçu la dose la plus forte (7 sur 48 contre 0 sur 46 pour le groupe contrôle) et, au cours des semaines 79 à 91, chez les mâles peu importe la dose (soit 0/44, 8/49, 19/45, et 17/48 à 0, 160, 400 et 1000 ppm, respectivement). En outre, chez les mâles du groupe de 1 000 ppm, on a relevé une augmentation de l'incidence des difficultés respiratoires au

cours des semaines 66 à 78 (15 rats sur 48 contre 5 sur 46 chez les contrôles), une matière rouge autour du museau pendant les semaines 1 à 13 (7/60 contre 0/60 chez le groupe contrôle) et les semaines 92 à 104 (5/46 contre 0/37) et une posture recroquevillée (5/46 contre 0/37) pendant les semaines 92 à 104.

Le traitement a eu des effets chez les deux sexes, en ce qui a trait à la masse corporelle, au gain de masse corporelle et à la consommation alimentaire. Les rats mâles ayant reçu la plus forte dose avaient une masse corporelle de 10 à 13 % inférieure à celle des contrôles pendant l'étude. 44 % d'entre eux avaient pris moins de poids pendant la 1ère semaine, 14 % en avaient pris moins que les contrôles pendant la première année et 18 % pendant toute la durée de l'étude. Les mâles de ce groupe consommaient 19 % moins d'aliments (g/animal/j) pendant la première semaine et de 4 à 9 % d'entre eux en consommaient moins à des moments différents au cours des autres semaines de l'étude. Le rendement nutritif mesuré pendant les premières quatorze semaines était réduit pour les mâles de tous les groupes pendant la première semaine de l'étude mais n'indiquait pas de tendance précise pendant les treize autres semaines. Les rats femelles ayant reçu une dose moyenne pesaient de 4 à 17 % de moins que les contrôles et ce pendant toute la durée de l'étude, et les femelles ayant reçu les doses élevées pesaient de 6 à 27 % de moins que les contrôles. La prise de poids des femelles de ces groupes (doses moyennes et fortes) était respectivement de 7 et 42 % de moins que celle des contrôles pendant la première semaine, de l'ordre de 15 et 32 % pendant la première année et de 16 et 23 % de moins pour la période complète de l'étude. Ces femelles (doses moyennes et fortes) avaient une consommation alimentaire réduite par rapport aux contrôles (de l'ordre de 6 à 10 % et de 9 à 19 % respectivement) pendant la majeure partie de l'étude. Leur rendement nutritif était également réduit pendant la première semaine, sans toutefois observer de tendances constantes pendant les treize autres semaines.

L'autopsie a révélé des changements statistiquement significatifs en ce qui touche les masses absolues et (ou) relatives de plusieurs organes chez les rats mâles et femelles ayant reçu une forte dose et l'on attribue ces changements à la masse corporelle finale réduite. On a observé des changements microscopiques reliés au traitement, dans le foie, les reins et les glandes mammaires : les rats mâles (doses moyenne et forte) et femelles (forte dose) sacrifiés en cours d'étude et ceux des groupes de l'étude principale montraient une dilatation minime à faible des cellules hépatiques, que l'on a considérée comme une réponse d'adaptation et non un effet nocif; on a également observé la vacuolisation des cellules hépatiques chez des rats mâles (doses moyenne et forte) dont l'incidence était de 10/12 et de 10/11 respectivement par opposition à 2/12 pour les contrôles sacrifiés en cours d'étude et de 22/48 et 29/48, respectivement, par opposition à 10/48 pour les contrôles en fin d'étude principale; les papilles rénales des rats mâles du groupe de la plus forte dose indiquaient une incidence accrue de microconcrétions (37/49 contre 17/48 pour les contrôles de l'étude principale). Il semble que l'incidence de 24 cas d'hyperplasie mammaire chez 49 femelles du groupe de la forte dose comparativement à 14 cas sur 49 chez les contrôles soit reliée au traitement mais la signification toxicologique de ce constat demeure incertaine puisque ces cas étaient, en général, d'une gravité minime.

Aux doses testées, on a observé une légère augmentation de l'incidence d'adénocarcinome mammaire chez les femelles (10/59, 11/60, 16/60 (26,7 %), 17/60 (28,3 %) pour 0, 160, 400, et 1000 ppm, respectivement). L'incidence aux doses moyenne et forte excédait celle des contrôles historiques du laboratoire (14 à 18 %), mais elle n'était toutefois pas statistiquement significative si l'on comparait par paire. La comparaison aux contrôles historiques pour le laboratoire Charles River Laboratories (de 9 à 58 %) a indiqué que l'incidence relevée dans cette étude était dans la plage des incidences observées par le fournisseur chez cette souche de rats. L'absence de lésions pré-néoplasiques à l'appui indique qu'il est improbable que cette observation soit reliée au traitement à l'acétamipride. On a considéré le dosage comme adéquat d'après la réduction significative du gain moyen de masse corporelle comparativement aux groupes de contrôle des deux sexes et de l'incidence accrue de vacuolisation des cellules hépatiques chez les rats mâles.

Le SENO pour le NI-25 est donc de 400 ppm pour les rats mâles et femelles (17,5 mg/kg/j pour les mâles et 22,6 mg/kg/j pour les femelles), compte tenu des masses corporelles et des gains de masse corporelle réduits chez les femelles et de la vacuolisation des cellules hépatiques chez les mâles. La DSENO est de 160 ppm (7,1 mg/kg/j pour les mâles et 8,8 mg/kg/j pour les femelles).

Les études de toxicité subchronique portant sur deux métabolites de l'acétamipride et effectuées sur des rats Sprague-Dawley ont indiqué que les effets nocifs du traitement sont induits à des doses supérieures à celles observées lors des études portant sur la matière technique et qu'il n'y avait pas d'indication particulière de toxicité visant un organe précis.

3.1.4.3 Toxicité subchronique chez le chien

Le demandeur a effectué une étude de toxicité subchronique (MRID n° 45245306) chez les chiens Beagle (deux chiens de chaque sexe par dose), en ajoutant à leur régime alimentaire de l'acétamipride (99,46 % de m. a.) à des concentrations de 0, 125/3000, 250, 500 et 1000 ppm (correspondant à 0; 4,1/42,5; 8,4; 16,7 et 28,0 mg/kg m. c./j pour les mâles et 0; 4,8/46,2; 8,7; 19,1 et 35,8 mg/kg m. c./j pour les femelles), pendant 28 jours.

Le traitement à l'acétamipride n'a pas affecté la mortalité; on n'a observé aucun signe clinique de toxicité; l'hématologie, la chimie clinique et la pathologie macroscopique n'ont révélé aucun effet relié au traitement. Après deux semaines de traitement, on a augmenté la dose du groupe de 125 ppm à 3 000 ppm pendant quatre semaines. Lorsqu'on a débuté la dose de 3 000 ppm, on a observé une importante diminution de la consommation d'aliments. À cette concentration, la perte de masse corporelle était significative tandis qu'à 1 000 ppm on observait une diminution du gain de masse corporelle. Les animaux du groupe de 3 000 ppm avaient des masses relatives (par rapport à celle du cerveau) et absolues des reins et du foie légèrement inférieures, ce que

l'on a considéré comme étant lié aux changements observés dans la masse corporelle à cette dose.

Le SENO était de 1 000 ppm (correspondant à 28,0 et 35,8 mg/kg m. c./j chez les mâles et les femelles, respectivement), d'après la réduction observée du gain de masse corporelle chez les animaux des deux sexes, et la DSENO était de 500 ppm (correspondant à 16,7 et 19,1 mg/kg m. c./j pour les mâles et les femelles, respectivement).

Dans le cadre d'une autre étude de toxicité subchronique (MRID n° 44988424), des groupes de chiens (quatre chiens de chaque sexe par dose) ont reçu, par ajout alimentaire, de l'acétamipride (99,46 % de m. a.) à des doses différentes (0, 320, 800 et 2 000 ppm – soit 0, 13, 32 et 58 mg/kg m. c./j pour les mâles et 0, 14, 32 et 64 mg/kg m. c./j pour les femelles), pendant 90 jours.

Le traitement à l'acétamipride n'a pas affecté la mortalité, on n'a observé aucun signe clinique de toxicité et l'examen ophtalmoscopique, l'hématologie, la chimie clinique, l'analyse d'urine, les masses des organes et la pathologie macroscopique et microscopique n'ont révélé aucun effet relié au traitement. La masse corporelle moyenne et le gain moyen de masse corporelle étaient réduits de façon significative chez les mâles et les femelles soumis à la plus forte dose (les animaux à cette dose ont perdu du poids au cours de l'étude). On a également observé une diminution du gain de masse corporelle chez les mâles et femelles du groupe de 800 ppm pendant les premières semaines de l'étude, de sorte que le gain total au cours de la période d'étude était de 29 % de celui du groupe de contrôle chez les mâles et de 67 % de celui du contrôle chez les femelles. Les diminutions de consommation alimentaire étaient conformes aux réductions observées des masses corporelles et gains de masse corporelle.

Le SENO était de 800 ppm (correspondant à 32 mg/kg m. c./j chez les mâles et les femelles), compte tenu de la réduction de gain de poids observée chez les animaux des deux sexes, et la DSENO était de 320 ppm (correspondant à 13 mg/kg m. c./j pour les mâles et 14 mg/kg m. c./j pour les femelles).

Dans une étude de toxicité d'un an (MRID n° 44651846), des groupes de chiens (quatre chiens de chaque sexe par dose) ont reçu, par ajout alimentaire, de l'acétamipride (99,57 % de m. a.) à des concentrations de 0, 240, 600 et 1 500 ppm (correspondant à 0, 9, 20 et 55 mg/kg m. c./j pour les mâles et 0, 9, 21 et 61 mg/kg m. c./j pour les femelles), pendant un an.

Le traitement à l'acétamipride n'a pas affecté la mortalité; on n'a observé aucun signe clinique de toxicité; l'examen ophtalmoscopique, l'hématologie, la chimie clinique, l'analyse d'urine, les masses des organes et la pathologie macroscopique comme microscopique n'ont révélé aucun effet relié au traitement. On a noté une diminution de la prise de poids, de la masse corporelle et de la consommation alimentaire chez les animaux des deux sexes exposés à la dose la plus forte. Le traitement n'a pas eu d'effet

sur les masses absolues des organes ou les rapports entre les masses des organes et la masse corporelle. On a attribué la diminution importante de la masse des reins par rapport à celle du cerveau et de la masse du foie par rapport à celle du cerveau aux diminutions significatives de masse corporelle observées à cette dose.

Le SENO était de 1 500 ppm (correspondant à 55 et 61 mg/kg m. c./j pour les mâles et les femelles, respectivement), compte tenu de la perte initiale de masse corporelle et la diminution globale de prise de poids chez les animaux des deux sexes. La DSENO était de 600 ppm (correspondant à 20 et 21 mg/kg m. c./j pour les mâles et les femelles, respectivement).

3.1.4.4 Toxicité cutanée à court terme chez les lapins

Dans une étude de la toxicité cutanée avec doses répétées (MRID n° 44651844), on a appliqué de l'acétamipride (99,9 % de m. a.) à la peau rasée et intacte des lapins NZB (groupes de cinq lapins de chaque sexe par dose) à des taux de 0, 100, 500 ou 1 000 mg par kg m. c./j, pendant six heures/j, cinq jours par semaine, pour une durée de vingt et un jours.

L'étude n'a révélé aucun effet relié à la substance, que ce soit au niveau de la mortalité, des signes cliniques, du poids corporel, de la consommation alimentaire, de l'hématologie, de la chimie clinique, de la masse des organes ou de la pathologie macroscopique et histologique. La DSENO est de 1 000 mg/kg m. c./j.

3.1.5 Toxicité pour la reproduction et le développement

3.1.5.1 Toxicité pour le développement chez le rat

Le demandeur a procédé à une étude de la toxicité sur le développement des rats (MRID n° 44651847). Des rats femelles Crl:CD (SD) (groupes de 24 femelles par dose de 0, 5, 16 ou 50 mg/kg m. c./j) ont reçu par gavage de l'acétamipride (99,46 % de m. a.) dans de l'eau contenant 5 % de gomme arabique et 0,01 % de Tween 80, de la sixième à la quinzième journée de gestation.

Les essais n'ont provoqué aucune mortalité ni de signe clinique de toxicité. Le traitement à l'acétamipride n'a pas eu d'effet observé à la pathologie macroscopique ou lors de la césarienne. À la dose de 50 mg/kg/j, les mères avaient une masse corporelle réduite, un gain réduit de masse corporelle et une consommation alimentaire moindre, tandis qu'à cette dose les masses absolues et relatives du foie augmentaient. D'après ces réductions de masse corporelle, de gain de masse corporelle et de consommation alimentaire et d'après l'augmentation des masses du foie, le SENO pour la mère est de 50 mg/kg m. c. par jour et la DSENO est de 16 mg/kg m. c. par jour.

Le traitement à l'acétamipride n'a pas affecté le nombre de fœtus, la proportion relative des sexes des embryons, ni leur poids. Les examens externes et internes des fœtus n'ont révélé aucun changement relié au traitement. Dans le groupe de 50 mg/kg m. c./j, on a relevé une augmentation de l'incidence de la variation du squelette, soit un raccourcissement de la treizième côte. Le SENO en ce qui a trait au développement est de 50 mg/kg m. c./j, compte tenu de cette incidence particulière, et la DSENO de 16 mg/kg m. c./j.

3.1.5.2 Toxicité pour le développement chez les lapins

Le demandeur a étudié la toxicité pour le développement des lapins (MRID n° 44651848) en administrant par gavage à des groupes de 17 lapins femelles des doses d'acétamipride (99,46 % de m. a.) dans de l'eau, de la gomme arabique à 5 % et du Tween 80 à 0,01 %, à des doses de 0, 7,5, 15 ou 30 mg/kg m. c./j, du sixième au dix-huitième jour de la gestation.

Les essais n'ont causé aucune mortalité, ni de signe clinique de toxicité. On a signalé six décès accidentels parmi les animaux traités dûs à des erreurs de dosage ou de manipulation. Les mères ayant reçu une concentration de 30 mg/kg m. c./j ont réduit leur consommation alimentaire de façon significative du sixième au huitième jour de gestation et certaines ont accusé une légère perte de masse corporelle, du sixième au dixième jour de gestation. L'étude n'a révélé aucun autre changement lié au traitement chez ces femelles en gestation.

La DSENO en ce qui a trait à la toxicité pour le développement est de 15 mg/kg m. c./j compte tenu de la diminution de la consommation alimentaire et de la perte de masse corporelle à une concentration de 30 mg/kg m. c./j. Le SENO pour les femelles en gestation est de 30 mg/kg m. c./j.

Les essais n'ont pas eu d'effet toxique sur le développement pendant cette étude. Le traitement à l'acétamipride n'a ni affecté la quantité d'embryons, ni la proportion relative des sexes des embryons, ni leur poids. L'examen externe, l'examen des viscères et celui du squelette des fœtus n'ont révélé aucun changement relié au traitement.

La DSENO en ce qui a trait à la toxicité affectant le développement est de 30 mg/kg m. c./j, si l'on se base sur l'absence de changements reliés au traitement, et ce pour tous les paramètres à l'étude.

L'étude n'a indiqué aucun effet tératogène lié au traitement à l'acétamipride.

3.1.5.3 Toxicité pour la reproduction chez le rat

Le demandeur a soumis les résultats d'une étude portant sur la reproduction de rats Crl:CD-BR (IGS) Sprague-Dawley sur deux générations (une portée par génération, MRID n° 44988430). Des groupes de 26 rats de chaque sexe ont reçu, par ajout alimentaire, de l'acétamipride (99,9 % de m. a.) à des doses de 0, 100, 280, ou 800 ppm (correspondant à 0; 6,5; 17,9; 51,0 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et 0; 7,6; 21,7; 60,1 mg/kg m. c./j chez les femelles.)

Les essais n'ont pas causé de mortalité directe ni de signes cliniques de toxicité, chez les animaux parents d'une ou l'autre des deux générations. De plus, aucun signe clinique directement relié au traitement n'a été noté chez les petits de la F_1 ou de la F_2. Dans la génération parentale de la F_1, sept femelles (deux du groupe de 100 ppm et cinq du groupe de 800 ppm) ont perdu leur portée complète. On a soupçonné un lien entre cette mortalité et l'incidence de nouveaux-nés chétifs, pâles et (ou) faibles dans ces portées n'ayant pas survécu, de sorte que l'incidence combinée de ces signes cliniques suggèrent un lien possible avec le traitement à l'acétamipride. Chez les petits de la F_2 ayant reçu la dose de 800 ppm, la grosseur moyenne des portées (au quatrième jour avant le tri éliminatoire), l'indice de viabilité et l'indice de sevrage étaient significativement réduits. La grosseur moyenne des portées de la F_1 était également réduite, du 14^e jour au 21^e jour de lactation.

Les observations indiquent une réduction de la masse corporelle, du gain de masse corporelle et de la consommation alimentaire pendant la période précédant l'accouplement chez les mâles et les femelles du groupe soumis à 800 ppm, et ce pour les deux générations. On a noté une légère réduction transitoire et non nocive de la prise de masse corporelle et de la consommation alimentaire chez les mâles du groupe de 280 ppm des deux générations, au cours des premières semaines (semaines 2 à 5) du régime alimentaire de l'épreuve. La masse corporelle des femelles en gestation du groupe de 800 ppm et leur gain de masse corporelle ont également diminué pendant la période de gestation, cependant la prise de masse corporelle a eu tendance à augmenter pendant la période de lactation.

Les tests de fonction reproductive, y compris ceux de la fréquence et de la durée du cycle œstral ainsi que de la motilité, du nombre et de la morphologie des spermatozoïdes, n'ont indiqué aucun changement relié au traitement. De la même façon, on n'a observé aucun changement au niveau de la performance reproductive relié au traitement, pour aucune des générations. On a attribué les diminutions des masses absolues et relatives des organes pour le groupe de 800 ppm à la réduction observée de masse corporelle chez ces animaux. La pathologie macroscopique et microscopique n'a révélé aucun changement lié au traitement.

Outre les observations sur la grosseur de la portée, l'indice de viabilité et l'indice de sevrage de la progéniture, on a constaté chez le groupe de 800 ppm, des poids significativement inférieurs chez les petits, mâles et femelles des deux générations,

pendant la période de lactation. À 800 ppm, on a constaté une augmentation de l'âge moyen auquel a lieu l'ouverture vaginale chez les femelles et la séparation du prepuce chez les mâles ainsi qu'un retard de l'ouverture des yeux et du déploiement du pavillon de l'oreille chez la progéniture de la génération F_2. Les changements dans les masses des organes des descendants sont attribués aux réductions de la masse corporelle des rats soumis à 800 ppm. On n'a relevé chez les descendants des deux générations aucune pathologie macroscopique reliée au traitement.

Le SENO en ce qui a trait à la toxicité parentale systémique est de 800 ppm (correspondant à 51,0 mg/kg m. c./j pour les mâles et 60,1 mg/kg m. c./j pour les femelles), compte tenu des réductions observées de masse corporelle, de gain de masse corporelle et de consommation alimentaire. La DSENO est de 280 ppm (correspondant à 17,9 mg/kg m. c./j pour les mâles et 21,7 mg/kg m. c./j pour les femelles).

Quant à la toxicité pour la progéniture, le SENO est de 800 ppm (correspondant à 51,0 mg/kg m. c./j pour les mâles et 60,1 mg/kg m. c./j pour les femelles), compte tenu des importantes réductions de masses corporelles des petits des deux générations, de la diminution de la grosseur des portées et des indices de viabilité et de sevrage observés chez les descendants de la génération F_2, ainsi que des retards importants d'atteinte de l'ouverture vaginale et de la séparation préputiale. La DSENO est de 280 ppm (correspondant à 17,9 mg/kg m. c./j pour les mâles et 21,7 mg/kg m. c./j pour les femelles).

En ce qui concerne la toxicité pour la reproduction, le SENO est aussi de 800 ppm (correspondant à 51,0 mg/kg m. c./j pour les mâles et 60,1 mg/kg m. c./j pour les femelles), compte tenu des poids réduits des portées et des petits de la portée le jour de la mise bas (jour de lactation 0). La DSENO est de 280 ppm (correspondant à 17,9 mg/kg m. c./j pour les mâles et 21,7 mg/kg m. c./j pour les femelles).

3.1.6 Neurotoxicité (aiguë et subchronique)

3.1.6.1 Neurotoxicité aiguë chez le rat

Le demandeur a procédé à la détermination de la plage de neurotoxicité aiguë (MRID n° 44651841) chez le rat. Des groupes de rats Crl:CD-BR à jeun (trois rats de chaque sexe par dose) ont reçu par gavage une dose orale unique d'acétamipride (pure à 99,9 %) dans du carboxyméthylcellulose sodique à 0,5 % (doses de 10, 50, ou 100 mg/kg m. c.) et ont été placés sous observation pendant 14 jours.

Tous les animaux ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a observé une légère diminution de la prise de masse corporelle chez les femelles du groupe de 100 mg/kg m. c. mais pour les groupes ayant reçu les doses de 10 et de 50 mg/kg m. c., la masse corporelle des mâles ou des femelles n'a pas été affectée. Les signes cliniques de toxicité incluaient des tremblements des membres postérieurs chez les mâles ayant reçu la plus

forte dose, tandis que les femelles ayant reçu la plus forte dose avaient des tremblements marqués des membres et des pupilles dilatées.

Les évaluations de la batterie d'observations fonctionnelles (BOF) ont révélé un certain nombre d'observations comportementales nocives reliées au traitement, notamment une température corporelle réduite, une posture recourbée et un toilettage constant chez les mâles ayant reçu la plus forte dose, et des tremblements corporels de modérés à intenses, une température corporelle réduite, une posture recourbée et une dilatation des pupilles chez les femelles ayant reçu cette forte dose. En outre, chez les femelles du groupe de 50 mg/kg m. c., on a observé des tremblements de la queue et des tremblements corporels modérés. À 10 mg/kg m. c., il n'y avait pas d'effet évident relié au traitement, toutefois on a noté une température corporelle réduite chez les animaux de tous les groupes. Compte tenu de la petite taille de l'échantillon, il n'est pas possible de déterminer si cette observation est accidentelle ou si elle est reliée ou attribuable au traitement à l'acétamipride. On a noté le maximum de signes de toxicité pendant la BOF, menée cinq h après l'administration de la dose d'acétamipride.

L'auteur conclut que 100mg/kg est une dose raisonnable à utiliser comme dose la plus élevée dans une étude de neurotoxicité aiguë, avec un effet maximal (pic) observé environ cinq à six heures après l'administration de la dose.

Lors de l'étude de neurotoxicité aiguë (MRID n° 44651842), on a donc administré par gavage à des rats Crl:CD-BR mâles et femelles à jeun (groupe de 10 rats de chaque sexe par dose), une dose unique d'acétamipride (99,9 %) dans une solution de carboxyméthylcellulose sodique à 0,5 % (doses de 0, 10, 30, ou 100 mg/kg m. c.) et on a observé les animaux pendant 14 jours. On n'a relevé aucune mortalité pendant l'étude. La prise de masse corporelle et la consommation alimentaire étaient considérablement réduites chez les mâles ayant reçu la plus forte dose tandis que chez les femelles, la masse corporelle, la prise de masse corporelle, la consommation alimentaire et le rendement nutritif n'ont pas été affectés. Le traitement à l'acétamipride n'a pas eu d'effet sur la grosseur ou la masse du cerveau et on n'a observé aucun signe neuropathologique. Seuls les animaux ayant reçu la dose la plus forte ont montré des signes cliniques de toxicité, notamment des tremblements, une posture recourbée, une démarche instable et une froideur au toucher. En outre, on a observé chez une des femelles ayant reçu cette forte dose, de légères taches brunâtres autour du museau, dès la deuxième journée de l'étude et ce jusqu'à la fin de l'étude.

Les mâles et les femelles du groupe de la forte dose avaient une température corporelle grandement réduite le jour du traitement. L'activité motrice des mâles et des femelles ayant reçu les doses moyennes et élevées était également grandement réduite le jour du traitement et on a observé chez ces mâles une légère diminution de la durée des mouvements au septième jour et au quatorzième jour. Les évaluations de la BOF ont révélé plusieurs observations reliées au traitement le jour du dosage. Les mâles soumis à la forte dose avaient des tremblements et des difficultés de manipulation, ils marchaient sur leurs orteils, avaient les pupilles dilatées et étaient froids au toucher. Leur force de

préhension des membres antérieurs était réduite et l'étalement des pieds postérieurs restreint. Les femelles du groupe de la forte dose avaient des tremblements, un comportement de mastication, des pupilles dilatées et elles étaient froides au toucher; elles avaient un étalement restreint des pieds postérieurs; leur démarche et (ou) leur posture était anormale, elles marchaient sur les orteils et gardaient une posture recourbée.

Le SENO en ce qui a trait à la neurotoxicité aiguë était donc de 30mg/kg m. c., compte tenu de la réduction d'activités motrices observée chez les mâles, et la DSENO de 10mg/kg.

3.1.6.2 Neurotoxicité subchronique chez le rat

L'étude de neurotoxicité subchronique (MRID n°44651845) mettait en jeu des rats Crl:CD-BR des deux sexes (10 rats de chaque sexe par dose) auxquels on a administré, par ajout alimentaire, des doses quotidiennes d'acétamipride (99,9 %) pendant 90 jours (doses de 0, 100, 200, 800 et 1 600 ppm – correspondant à 0; 7,4; 14,8; 59,7; 118 mg/kg m. c. chez les mâles et 0; 8,5; 16,3; 67,6; 134 mg/kg m. c. chez les femelles).

On n'a relevé aucune mortalité ou de signe clinique de toxicité pendant l'étude. Le traitement à l'acétamipride n'a pas eu d'effet sur la masse du cerveau, l'activité motrice, le comportement ou la neuropathologie. Les masses corporelles, les gains de masse corporelle, la consommation alimentaire et le rendement nutritif étaient réduits chez les mâles et les femelles des groupes recevant 800 et 1 600 ppm.

Le SENO était de 800 ppm (correspondant à 59,7 et 67,6 mg/kg m. c./j chez les mâles et les femelles, respectivement), compte tenu de la réduction des masses corporelles, des gains de masse corporelle, de consommation alimentaire et de rendement nutritif. La DSENO était de 200 ppm (soit 14,8 et 16,3 mg/kg de m. c./j chez les mâles et les femelles, respectivement).

3.1.7 Études spéciales

Lors d'une étude spéciale en pharmacologie (MRID n° 44988419), quinze groupes composés de trois à huit souris Crj:ICR mâles, rats Crj:CD mâles ou lapins blancs de la Nouvelle-Zélande (NZB) ont reçu des doses uniques de NI-25 (acétamipride, lot n° NNI-02, pureté 99,4 %) par gavage, injection intrapéritonéale (i.p.) ou i.v. Les groupes étaient constitués ainsi :

(1) trois souris par dose (doses de 0, 1, 3, 5, 10, 20, 30 ou 60 mg/kg [i.p.]);
(2) trois lapins par dose (doses de 0, 10, 30 ou 60 mg/kg [i.v.]), pour l'observation clinique de l'activité générale et des paramètres neuro-comportementaux pendant au plus 48 h après l'administration de la dose;
(3) huit souris par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour observer l'activité locomotrice spontanée et le recul pendant 65 min suivant l'administration de la dose;

(4) huit souris par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer le temps de sommeil (durée d'abolition du réflexe de redressement) après un traitement au pentobarbitol sodique, 30 min après l'administration de la dose;

(5) huit souris par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer la flexion tonique maximale induite par électrochoc et les convulsions, 30 min suivant l'administration de la dose;

(6) huit souris par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer le réflexe de redressement induit par l'acide acétique, 30 min après l'administration de la dose;

(7) huit rats par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer la température rectale après 0, 30, 60 et 120 min suivant l'administration de la dose;

(8) huit souris par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer le tonus musculaire (test de traction) à des intervalles de 30 min, jusqu'à 180 min suivant l'administration de la dose;

(9) des tests *in vitro* sur des sections isolées d'iléum provenant de sept cobayes par niveau de traitement, pour évaluer les réponses de contraction à 10^{-6} jusqu'à 10^{-3} mg/mL, en absence et en présence d'agonistes (10^{-7} g/mL d'acétylcholine, 10^{-7} g/mL de diphosphate d'histamine, 10^{-4} g/mL de chlorure de baryum et 10^{-5} g/mL de tartrate de nicotine);

(10) de trois à quatre lapins par dose (doses de 0, 1, 3 ou 10 mg/kg [i.v.]) pour évaluer la fréquence respiratoire, la fréquence cardiaque et la pression artérielle dans les 30 min suivant l'administration de la dose;

(11) huit souris par dose (doses de 0, 10, 20 ou 40 mg/kg [par gavage]) pour évaluer la motilité gastro-intestinale dans les 30 min suivant l'administration de la dose;

(12) huit rats par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer l'équilibre entre l'eau et les électrolytes dans l'urine pendant six h suivant l'administration de la dose;

(13) huit rats par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer la coagulation sanguine dans les 30e min suivant l'administration de la dose;

(14) huit rats par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer le potentiel hémolytique; et

(15) six rats par dose (doses de 0, 5, 10 ou 20 mg/kg [i.p.]) pour évaluer l'activité de la cholinestérase dans le plasma, 30 min après l'administration de la dose.

Les incidences et l'ampleur des effets sur l'activité générale et le comportement des groupes augmentaient aux doses de 20 et de 30 mg/kg, mais de façon passagère (tous les animaux ayant survécu étaient normaux 24 heures après le traitement) et incluaient une perte de vivacité, de réactivité, d'activité spontanée, de tonus musculaire et de force de préhension; des tremblements; des pertes d'équilibre; des réflexes amoindris (anal, cutané, comportemental, fléchisseur homolatéral, pinnal). Une souris du groupe de 30 mg/kg est morte 120 minutes après l'administration de la dose. À 60 mg/kg, les signes cliniques étaient plus prononcés et toutes les souris sont mortes en moins de 30 minutes et tous les lapins sont morts en moins de 60 minutes de l'administration de la dose. À 10 mg/kg on a observé, chez les souris seulement, une légère diminution de l'activité spontanée n'ayant pas de lien physiologique et une augmentation de la vocalisation.

Comparativement aux contrôles, les doses de NI-25 de ≤5 mg/kg n'ont produit aucun effet détectable chez les souris et les lapins. À 20 mg/kg, l'activité motrice des souris était grandement diminuée (activité locomotrice de 67 à 81 % inférieure à celle des contrôles; activité de recul de 75 à 96 % inférieure à celle des contrôles) dans un délai allant au moins de 15 minutes à 65 minutes après traitement (on a noté des diminutions non statistiquement significatives à 10 mg/kg mais on ne les a pas considérées comme nocives). À 40 mg/kg (gavage), la motilité gastro-intestinale des souris était considérablement réduite (environ 52 % de moins que celle des contrôles). À 10^{-3} g/mL, on a observé une importante augmentation des contractions rythmiques et une relaxation de l'iléum isolé de cobayes (les deux à $p < 0.01$) et une inhibition importante de l'activité des agonistes (tous à $p < 0.01$) de l'acétylcholine (45 % de l'activité des contrôles), du diphosphate d'histamine (5 %), du chlorure de baryum (40 %) et du tartrate de nicotine (0 %). Ces constats portent à croire que la substance à analyser a affecté le système nerveux autonome et l'activité des muscles lisses par le biais de l'interaction avec les récepteurs cholinergiques et nicotiniques ainsi que les récepteurs de l'histamine H1. Le temps de sommeil sous pentobarbitol était considérablement accru (57 % de plus que les contrôles) chez les souris à 20 mg/kg i.p., ce qui donne à penser que la substance à l'étude a affecté les processus régis par le cytochrome P-450, par le biais de son propre métabolisme ou en altérant le contenu ou l'activité du P-450. À 20 mg/kg i.p., on a observé un léger effet antidiurétique chez les rats, déterminé par une diminution statistiquement significative du volume d'urine (29 % inférieur à ceux des contrôles) et des concentrations de sodium et de chlorure (46 % et 48 % inférieures à celles des contrôles, respectivement) et des concentrations de potassium légèrement plus élevées (non significatif) que celles des contrôles (+13 %). Les fréquences respiratoires des lapins anesthésiés n'ont pas été affectées par la dose i.v. de 1 mg/kg et elles se sont très légèrement accrues (de façon passagère) à 3 et 10 mg/kg. La fréquence cardiaque n'a été affectée à aucune des doses testées (1, 3 et 10 mg/kg) et l'hypotension observée indiquait une variabilité individuelle prononcée sans lien défini entre la dose et la réponse. On a considéré les diminutions passagères et non statistiquement significatives de la réponse de redressement (le nombre de réponses par 10 minutes était réduit de 50 %, 30 minutes après le traitement) et du tonus musculaire (diminution du nombre d'animaux passant le test de traction : 3/8 et 4/8 à 60 et 90 minutes suivant l'administration de la dose comparativement à 6/8 et 7/8 pour les contrôles) comme étant des effets potentiellement reliés au traitement. La substance testée n'a ni affecté les convulsions ou flexions toniques maximales induites par électrochoc chez les souris, ni l'hémolyse, le temps de coagulation, la température corporelle ou l'activité de la cholinestérase dans le plasma chez les rats, aux doses testées. Les résultats de cette étude sont conformes à ceux d'autres études qui montrent que l'acétamipride imite les propriétés nicotiniques de l'acétylcholine. En se basant sur un certain nombre d'effets neuromusculaires, comportementaux et physiologiques de l'acétamipride chez les souris mâles, selon les conditions expérimentales de cette étude, on a pu estimer la DSENO à 10 mg/kg (seuil) et le SENO à 20 mg/kg pour une dose unique, par diverses voies d'exposition.

Résumé toxicologique intégré

Nous avons effectué un examen détaillé de la base des données toxicologiques pour le nouvel insecticide acétamipride (NI-25). La base de données est exhaustive et comprend l'éventail complet des études de toxicité habituellement requises pour des fins réglementaires. Le demandeur a procédé aux études conformément aux protocoles internationaux d'essais actuellement acceptés et aux bonnes pratiques de laboratoire. Nous considérons les données scientifiques de haut calibre et la base de données adéquate pour définir la majorité des effets toxiques pouvant découler d'une exposition à ce produit chimique.

L'acétamipride de qualité technique est d'une grande toxicité aiguë par la voie orale, d'une faible toxicité par la voie cutanée et d'une légère toxicité par la voie respiratoire. Les études de toxicité aiguë par voie orale et respiratoire font état de signes cliniques de neurotoxicité. Le produit est peu irritant pour les yeux, non irritant pour la peau et ne sensibilise pas la peau. Les études de toxicité aiguë des métabolites de l'acétamipride indiquent qu'ils sont soit moins toxiques (voie orale) ou de toxicité égale (voie cutanée) à la matière active de qualité technique.

La préparation commerciale Assail Brand 70 WP est modérément toxique par la voie orale et de faible toxicité par les voies cutanée et respiratoire. Elle irrite très peu les yeux et n'est pas un sensibilisateur de la peau.

La préparation commerciale Pristine Brand RTU est de faible toxicité par les voies orale, cutanée et respiratoire, très peu irritante pour les yeux, légèrement irritante pour la peau et n'est pas un sensibilisateur de la peau.

L'acétamipride est rapidement absorbé, largement distribué dans les tissus, amplement et rapidement métabolisé, et rapidement excrété, principalement dans l'urine.

Les études de toxicité chronique et subchronique de l'acétamipride n'ont donné lieu à aucune toxicité particulière à un organe en soi. On note une toxicité généralisée chez les rats, les souris et les chiens, se caractérisant par une perte de masse corporelle, une réduction du gain de masse corporelle, de la consommation alimentaire et (ou) du rendement nutritif. On constate une dilatation centrolobulaire des cellules hépatiques, de légère à minime, dans les études chez les rongeurs et une vacuolisation des cellules hépatiques dans l'étude de toxicité chronique chez les rats. Ces effets sur le foie sont probablement davantage indicatifs d'un effet pharmacologique que d'une toxicité franche et ne sont donc pas considérés comme des effets nocifs. Le demandeur a également fait des études de toxicité subchronique pour plusieurs métabolites de l'acétamipride. Chacune de ces études indique que la matière active de qualité technique induit des effets nocifs reliés au traitement à des doses inférieures comparativement aux métabolites.

L'étude d'oncogénicité chez la souris ne révèle aucune preuve d'oncogénicité. L'étude de toxicité chronique et l'étude d'oncogénicité chez le rat indiquent une légère augmentation de l'incidence d'adénocarcinomes mammaires parmi les femelles ayant reçu les doses moyennes ou élevées. Cependant, cette incidence n'est pas statistiquement significative si l'on compare les résultats à ceux des contrôles et il y a absence de relation entre la dose et la reponse. Aux doses moyenne et élevée, l'incidence d'adénocarcinome mammaire chez les femelles était supérieure aux taux historiques observés chez les animaux contrôles du laboratoire, cependant les données disponibles étaient limitées et le demandeur a seulement procédé à trois études par la voie du régime alimentaire. Si l'on compare ces taux avec les taux d'incidence d'adénocarcinome mammaire chez les rates Sprague-Dawley du laboratoire Charles River Laboratories, on voit que l'incidence obtenue se trouve dans la plage des valeurs documentées. De plus, la pathologie mammaire non-néoplasique observée dans cette étude n'est pas en appui au fait que l'incidence de la tumeur puisse être reliée au traitement. À dose élevée, on observe chez les femelles une augmentation de l'incidence d'hyperplasie des glandes mammaires (trace) mais cette observation se situe dans la gamme historique des taux observés chez les contrôles et, à dose moyenne, on ne note pas de différence entre les animaux traités et les contrôles.

Le Cancer Assessment Review Committee de l'Office of Pesticide Programs de l'EPA s'est réuni pour discuter du potentiel cancérogène de l'acétamipride et a conclu que le pesticide n'était pas cancérogène pour les humains.

L'acétamipride a fait l'objet d'une batterie d'études de génotoxicité. Les tests de mutation génique chez les bactéries se sont révélés négatifs, de même que le test de mutation directe *in vitro* sur des cellules ovariennes de hamster chinois, le test du micronoyau chez la souris et les tests répétés de synthèse imprévue d'ADN dans des cultures de cellules hépatiques primaires de rat. On a obtenu une réponse positive au test *in vitro* d'aberration de chromosomes mammaliens sur des cellules ovariennes de hamster chinois; cependant, un test d'aberration chromosomique *in vivo* sur des rats Sprague-Dawley n'a pas indiqué de clastogénicité.

Le demandeur a effectué plusieurs études sur les métabolites de l'acétamipride pour déterminer leur potentiel génotoxique. Les tests sur cinq métabolites différents (mutation génique chez des bactéries) se sont tous révélés négatifs. Deux tests sur un métabolite (un test de mutation génique sur des cultures de cellules mammaliennes et un test du micronoyau *in vivo* chez la souris) ont également donné des résultats négatifs. En se basant sur ces résultats, tant pour la matière active de qualité technique que pour ses métabolites, on conclut que l'acétamipride n'est pas génotoxique.

Les études de toxicité pour le développement n'ont pas indiqué d'effet tératogène ou d'augmentation de la vulnérabilité de la progéniture. Comme pour les études de toxicité subchronique, la toxicité générale chez les mères s'est traduite par une diminution de la masse corporelle, de la prise de masse corporelle et de la consommation alimentaire. Chez les rats, on observe une légère augmentation de l'incidence de variation squelettique

(soit un raccourcissement de la 13^{e} côte) à la dose la plus élevée. L'étude chez des lapins n'a indiqué aucun changement relié au traitement dans les paramètres de croissance.

L'étude de toxicité pour la reproduction a révélé des signes qualitatifs de vulnérabilité accrue chez la progéniture de la deuxième génération. Même si la DSENO et le SENO étaient les mêmes chez les parents et leur progéniture, certains effets chez les jeunes ont semblé plus graves que chez les animaux parents. La toxicité générale chez les animaux parents s'est traduite par une diminution de la masse corporelle, de la prise de masse corporelle et de la consommation alimentaire, tandis que chez les jeunes des deux générations, elle s'est exprimée par une diminution de la grosseur des portées, des indices de viabilité et de sevrage inférieurs chez les jeunes de la F_2 ainsi que des retards dans l'âge auquel a lieu l'ouverture vaginale ou la séparation prépuciale. Les observations concernant la grosseur de la portée, l'indice de viabilité et l'indice de sevrage se rapportent uniquement aux jeunes de la F_2; elles sont considérées plus graves que les observations ayant trait à la croissance et au développement.

Les études de neurotoxicité aiguë et subchronique n'indiquent aucune neuropathologie causée par l'acétamipride. Dans l'étude de toxicité aiguë, on a observé une réduction de l'activité locomotrice et de la température corporelle et des effets lors de la BOF le jour de l'administration de la dose, ainsi qu'une légère diminution de la durée des mouvements pendant la période d'observation de 14 jours. Dans l'étude de toxicité subchronique, on a observé une toxicité générale sous forme de diminution de la masse corporelle, de la prise de masse corporelle, de la consommation alimentaire et du rendement nutritif. Nous avons suggéré au demandeur, après l'examen préliminaire des données, de procéder à une étude de neurotoxicité pour le développement; les résultats de cette étude devraient être soumis lorsque le rapport final sera disponible.

3.2 Détermination de la dose journalière admissible

La dose journalière admissible (DJA) recommandée pour l'acétamipride est de 0,0023 mg/kg m. c./j. Les études de toxicité chronique et d'oncogénicité chez les rats étaient les plus appropriées pour choisir une limite de toxicité chronique au produit par voie alimentaire, avec une DSENO de 7,1 mg/kg m. c./j, d'après les réductions observées de masse corporelle, de prise de masse corporelle et de consommation alimentaire. On applique le coefficient d'incertitude (CI) conforme de 100 pour tenir compte de la variabilité intraspécifique et interspécifique. L'étude de neurotoxicité pour le développement n'est pas disponible mais la correspondance échangée avec le demandeur mentionne qu'une telle étude est en cours. Puisqu'il y a des signes qualitatifs de vulnérabilité accrue de la progéniture dans l'étude de toxicité pour la reproduction sur deux générations (au même SENO, on note des effets plus graves chez les jeunes que chez les parents), on applique par conséquent un facteur de sécurité (FS) additionnel de trois (3).

3.3 Dose aiguë de référence (DAR)

La dose aiguë de référence (DAR) pour l'acétamipride est de 0.1 mg/kg m. c./j. L'étude la plus appropriée pour choisir la limite de la toxicité aiguë lors de l'exposition par voie alimentaire est l'étude de neurotoxicité aiguë chez les rats, qui établit la DSENO à 10 mg/kg m. c./j. d'après les effets observés de réduction de l'activité locomotrice à 30 mg/kg m. c./j. Le FS additionnel de trois n'est pas requis pour les valeurs d'exposition aiguë par voie alimentaire. Les effets notés dans l'étude de la toxicité pour la reproduction sur deux générations, qui indiquaient une vulnérabilité qualitative accrue parmi la progéniture, ne s'observent qu'après une exposition prolongée; le FS additionnel n'est donc pas appliqué aux scénarios d'exposition aiguë par voie alimentaire.

Bien que la DSENO utilisée pour déterminer la DAR soit inférieure à la DSENO utilisée dans les évaluations des risques professionnels à court et moyen terme, on juge que cette situation est strictement un artefact imputable aux choix des doses dans les diverses études qui constituent la base de données de toxicité pour ce produit chimique.

3.4 Choix d'une limite toxicologique : évaluation du risque professionnel et occasionnel

La DSENO choisie pour les expositions professionnelles à court et moyen terme, par voies cutanée et respiratoires, est 17.9 mg/kg m. c./j, selon l'étude de toxicité pour la reproduction chez le rat. Dans cette étude, on a observé un effet de la toxicité chez la progéniture, notamment des masses corporelles inférieures des jeunes des deux générations, une réduction de la grosseur des portées et des indices inférieurs de viabilité et de sevrage chez la progéniture de la F_2 et des retards significatifs dans l'âge d'atteinte d'étapes clés du développement (l'ouverture vaginale et la séparation préputiale). On recommande un facteur d'absorption cutanée de 30 % pour l'extrapolation d'une voie à l'autre, et on suppose une absorption de 100 % pour l'exposition par les voies respiratoires. Le FS additionnel n'est pas appliqué dans le cas des expositions professionnelles à court et moyen terme car les effets que l'on présume suggérer une vulnérabilité accrue de la progéniture n'étaient apparents qu'à la deuxième génération, ce qui indique la nécessité d'une exposition prolongée au produit pour que l'on puisse les observer. Par conséquent, la marge d'exposition (ME) visée pour ces scénarios est de 100.

La DSENO choisie pour les expositions professionnelles chroniques, par voies cutanée et respiratoires, est de 7.1 mg/kg m. c./j, d'après l'étude de toxicité chronique et d'oncogénicité chez le rat. C'est cette étude que l'on a retenue pour déterminer la DAR et elle est pertinente pour les expositions chroniques par toutes les voies. On recommande un facteur d'absorption cutanée de 30 % pour l'extrapolation d'une voie à l'autre, et on suppose une absorption de 100 % pour l'exposition par les voies respiratoires. Le FS additionnel noté précédemment est pertinent aux scénarios d'exposition chronique, par conséquent la ME est de 300 pour ces scénarios d'exposition chronique professionnelle.

La DSENO pour les expositions occasionnelles est de 17.9 mg/kg m. c./j. d'après l'étude de toxicité pour la reproduction chez le rat. La ME est de 300.

3.5 Effets sur la santé humaine et animale découlant de l'exposition à la matière active ou à ses impuretés

Absorption cutanée

Le demandeur a évalué l'absorption cutanée du NI-25 (acétamipride) chez des rats mâles à des doses de 1.09, 9.53 et 90.2 $\mu g/cm^2$. Les durées d'exposition étaient de 0.5; 1; 2; 4; 10 et 24 heures (quatre rats par dose par durée d'exposition) et le bilan massique de la dose variait de 96.6 à 102 %.

L'absorption augmentait avec la durée de l'exposition. La quantité de produit absorbée augmentait avec la dose mais le pourcentage absorbé augmentait entre la dose faible et la dose moyenne et diminuait entre la dose moyenne et la dose forte. La conception de l'étude ne permettait pas d'analyser le devenir des résidus liés à peau et, à ce titre, on a additionné les résidus retenus dans la peau aux valeurs d'absorption cutanée. Cela est conforme aux directives fournies dans le document de l'EPA *Health Effects Test Guidelines OPPTS 870.7600 (Dermal Penetration)*. La valeur de l'absorption cutanée choisie est celle de 6.34 % du groupe d'exposition de 24 heures à la dose de 9.53 $\mu g/cm^2$, puisqu'il s'agissait de la valeur la plus élevée de l'étude. Les résidus qui demeurent dans la peau après 24 heures pour le groupe de 9.53 $\mu g/cm^2$ représentent 25.0 % de la dose. Par conséquent, l'absorption potentielle totale est d'environ 30 %.

3.5.1 Opérateurs

Traitements foliaires : Assail 70 WP et Chipco Brand Tristar 70 WSP
L'insecticide Assail Brand 70 WP est une poudre mouillable contenant 70 % d'acétamipride pour usage sur les légumes-feuilles, les choux, les légumes-fruits, les fruits à pépins et les raisins. Le produit doit être appliqué uniquement à l'aide d'équipement terrestre (c.-à-d. une rampe d'aspersion terrestre ou un pulvérisateur à jet porté). Les taux d'application varient entre 28 et 168 mg m. a./ha (voir l'annexe VI, Sommaire des valeurs). Pour les légumes-feuilles et les choux, on propose un maximum de cinq applications par saison et un délai d'au moins sept jours entre deux applications. Pour les légumes-fruits et les fruits à pépins, on propose un maximum de quatre applications par saison et un délai d'au moins sept jours entre deux applications. Pour les raisins, on propose un maximum de deux applications par saison et un délai d'au moins quatorze jours entre deux applications. Pour toutes les cultures, le projet d'étiquette mentionne un délai d'attente avant la récolte de sept jours.

L'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WP est une poudre mouillable contenant 70 % d'acétamipride présentée dans un sac hydrosoluble. On propose ce produit pour un usage commercial de pulvérisation foliaire sur les plantes ornementales et les plantes à fruit cultivées à l'extérieur ou en serre, ombrière et abri ombragé. Le produit doit être appliqué

aux plantes à massif, fleurs cultivées pour leurs boutures, plantes à feuillage décoratif, plantes à fruit en pots, arbres ornementaux ainsi que les arbres non productifs de fruit et les arbres à noix. Les taux d'application est de 2,5 sacs à 10 emballages par1000 L (28 et 112 mg m. a./ha par 1000L) (voir l'annexe VI, Sommaire des valeurs). Pour les plantes ornementales d'extérieur, on propose un maximum de cinq applications par année tandis qu'on proose deux applications par année pour les plantes ornementales cultivées en serre, ombrière et abri ombragé ainsi qu'un délai d'au moins sept jours entre deux applications.

Le projet d'étiquette précise que les manipulateurs doivent porter des chemises à manches longues et des pantalons longs, des gants imperméables, des chaussures et des chaussettes ainsi qu'un chapeau imperméable aux pesticides pour les retombées aériennes possibles. On ne précise aucun délai de sécurité après traitement.

D'après le nombre d'applications saisonnières prescrit sur les étiquettes du produit et les renseignements fournis par le demandeur, on s'attend à ce que l'exposition des personnes qui mélangent, transvasent et appliquent l'insecticide Assail et Chipco soit de courte ou de moyenne durée, et ce pour toutes les utilisations proposées.

Exposition des personnes qui mélangent, transvasent et appliquent l'insecticide en traitement foliaire

Le demandeur a estimé l'exposition des personnes qui mélangent, transvasent et appliquent l'acétamipride au moyen de la version 1.1, de la Base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides (BDEMP). La BDEMP comprend une compilation de données génériques de dosimétrie passive concernant les personnes préposées au mélange, au transvasage et à l'application de pesticides, ainsi qu'un logiciel associé qui permet de générer des estimations d'exposition selon des scénarios particuliers. Les estimations de la BDEMP sont conformes aux critères de qualité, de spécificité et de quantité des données prescrits par le Groupe de travail technique sur les pesticides de l'Accord de libre-échange nord-américain.

Dans le but d'estimer l'exposition pour chacun des scénarios d'utilisation, le demandeur a créé des sous-ensembles de données (de niveau A, B et parfois C) à partir des fichiers de la BDEMP concernant les préposés au mélange, au transvasage et à l'application. Toutes les données ont été normalisées en fonction du nombre de kg de matière active manipulée. Les estimations d'exposition sont présentées comme la mesure du meilleur ajustement de la tendance centrale, soit la somme de la mesure de la tendance centrale de chacune des parties du corps et qui correspond le mieux à la distribution des données pour cette partie du corps. Les estimations d'exposition sont basées sur le taux maximum d'application, la surface type traitée par jour, des travailleurs vêtus d'une seule couche de vêtements et ne portant pas de gants.

Le annexe II, tableau 1, présente les estimations d'exposition et les ME pour le mélange, le transvasage et l'application de l'insecticide Assail ou Chipco. Les ME sont calculées à partir des expositions cutanée et respiratoire combinées, à l'acétamipride, lors de ces activités.

Les ME pour les expositions des préposés au mélange, au transvasage et à l'application sont supérieures à 100 et sont, dès lors, acceptables pour tous les utilisations proposées d'Assail et Chipco.

3.5.2 Travailleurs

Traitements foliaires : Assail Brand 70 WP et Chipco Brand Tristair 70 WSP
L'exposition post-application peut avoir lieu lors des activités dans les cultures traitées. Ces activités comprennent notamment la récolte manuelle, l'habillage des cultures, l'éclaircissage, l'irrigation, le désherbage manuel, le tuteurage, le dépistage, l'écimage et le palissage.

En se basant sur les nombres d'applications indiqués sur les étiquettes des produits, l'exposition post-application devrait être de courte ou de moyenne durée pour toutes les utilisations proposées pour les insecticides Assail et Chipco.

Le annexe II, tableau 2 présente les estimations d'exposition des travailleurs dans des champs traités avec le nombre maximum d'applications, à l'intervalle minimum recommandé sur les projets d'étiquettes. Les estimations d'exposition se fondent sur les hypothèses suivantes : le jour de l'application, 20 % du taux d'application est disponible sous forme de résidus à faible adhérence et la durée d'exposition est estimée à huit heures par jour. Pour les cultures en champ, on suppose un taux de dissipation journalier de 10 %. Cependant, il n'existe pas de taux de dissipation par défaut pour les plantes ornementales cultivées en serre, en ombrière et en abri ombragé. En l'absence de données, on considère qu'il n'y a pas de dissipation chimique dans les serres, les ombrières et les abris ombragés

Les ME pour les activités ayant le potentiel le plus élevé d'exposition sont acceptables, la journée de la dernière application ($\geq$ 100), pour toutes les utilisations proposées d'Assail et de Chipco.

3.5.3 Milieu résidentiel

Pristine RTU
L'insecticide Pristine RTU est un liquide PE, à vaporiser sur le feuillage. Le demandeur propose l'homologation de cet insecticide à titre d'usage domestique. Le produit contient 0,006 % (0,06 g/L) d'acétamipride, dans un contenant de fibre doublé de polyéthylène de 1 L.

La section Mode d'emploi de l'étiquette mentionne de vaporiser directement les tiges et les surfaces supérieures et inférieures des feuilles des fleurs et des plantes ornementales, des légumes-feuilles et des choux, des légumes-fruits et des fruits à pépins, là où les insectes se trouvent. Le produit ne peut pas être appliqué plus d'une fois à tous les sept jours et plus de cinq fois par saison (voir l'annexe VI, Sommaire des valeurs). L'étiquette précise un délai d'attente avant récolte de sept jours pour tout usage alimentaire. On s'attend à ce que le durée d'exposition des utilisateurs soit de courte à moyenne.

Le demandeur a estimé l'exposition des utilisateurs au moyen (1) d'une étude indirecte de pulvérisation à gâchette et (2) de la version 1.1 de la BDEMP.

Étude de l'exposition des utilisateurs
Les données recueillies montrent l'exposition cutanée et respiratoire de particuliers appliquant l'insecticide RP-2 Liquid (21 %), une préparation commerciale PE à base de carbaryl dans un pulvérisateur à gâchette.

Des volontaires en Floride ont appliqué le produit à deux rangs de tomates cultivées en champ de 18 pieds et un rang de 18 pieds de concombres. On a surveillé l'exposition à l'aide de dosimètres intérieurs et extérieurs sur tout le corps, des pompes individuelles pour échantillonner l'air, des chiffons pour la figure et le cou et des lavages de mains. Chaque personne ouvrait la préparation commerciale et l'appliquait aux rangs de légumes et on comptait 40 personnes en parallèle. L'exposition par voie respiratoire était surveillée au moyen de pompes individuelles pour échantillonner l'air, avec des tubes OVS attachés au collet de chemise, dans la zone de respiration. L'exposition cutanée était évaluée par extraction du carbaryl des dosimètres intérieurs et extérieurs faits de pur coton, des chiffons pour la figure et le cou et des lavages des gants et des mains. Les dosimètres intérieurs et extérieurs étaient regroupés par région corporelle : le haut et le bas des bras, le haut et le bas des jambes, le devant du corps et le dos.

L'exposition cutanée était déterminée en ajoutant les valeurs provenant des rinçages des mains nues et des chiffons pour le cou et la figure aux valeurs des dosimètres extérieurs sur le bas de jambes et les avant-bras, plus les dosimètres intérieurs au devant du corps et dans le dos, afin de représenter l'exposition de particuliers vêtus de chemises à manches courtes et de culottes courtes lors de l'application.

Base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides (BDEMP)
Pour l'estimation de l'exposition des utilisateurs de l'insecticide Pristine, le demandeur a créé les sous-ensembles pertinents de données A, B et C (voie cutanée seulement) à partir des fichiers de données sur les applications d'aérosol de la BDEMP. Toutes les données ont été normalisées en fonction du nombre de kilogramme de matière active manipulée. Les estimations d'exposition sont présentées comme la mesure du meilleur ajustement de la tendance centrale, soit la somme de la mesure de la tendance centrale de chacune des parties du corps et qui correspond le mieux à la distribution des données pour cette partie du corps. Le scénario vestimentaire le plus approprié retenu pour l'usage domestique dans

des potagers ou des jardins extérieurs est le port de la culotte courte, de la chemise à manches courtes et sans gant.

Évaluation du risque
Le annexe II, tableau 3 présente les calculs des risques à court et moyen terme encourus par les particuliers manipulant de l'acétamipride. Les estimations d'exposition sont basées sur l'application d'un contenant (de 0.06 g m. a.). Les marges d'exposition (ME) de ces deux méthodes d'estimations d'exposition (c.-à-d., les manipulateurs utilisant les données de la BDEMP pour la pulvérisation par aérosol et les données indirectes pour la pulvérisation à gachette) sont considérées acceptables (≥ 300).

3.5.4 Exposition occasionnelle

Pristine RTU
L'exposition post-application des particuliers peut avoir lieu lors des activités dans les cultures traitées avec l'insecticide Pristine RTU. Ces activités comprennent notamment la récolte manuelle, l'habillage des cultures, l'éclaircissage, l'irrigation, le désherbage manuel, le tuteurage, le dépistage, l'écimage et le palissage. Des adultes et des enfants d'âges divers peuvent potentiellement être exposés au pesticide par la voie cutanée lors de ces activités de jardinage.

Les estimations d'exposition post-application se fondent sur les données et hypothèses suivantes : le jour de l'application, 20 % du taux d'application est disponible sous forme de résidus à faible adhérence; le poids des adultes est de 60 kg et celui des enfants est de 39 kg; la durée d'exposition est de 0,67 heures (40 minutes) par jour pour les adultes et les enfants; la surface totale pouvant être traitée avec un contenant est de 18,6 m^2.

L'insecticide Pristine RTU peut être appliqué à un intervalle de sept jours et tout au plus cinq fois dans la saison. L'accumulation possible de l'acétamipride sur le feuillage peut donner lieu à une augmentation potentielle de l'exposition post-application après de nombreuses applications. En absence de données de résidus à faible adhérence pour ce produit chimique en particulier, on a supposé un taux de dissipation journalier de 10 % pour estimer l'exposition après le nombre maximum d'applications à l'intervalle minimum entre chaque traitement. Après cinq applications de l'insecticide Pristine RTU à un intervalle de sept jours, les ME étaient acceptables (≥ 300) pour les enfants et les adultes dont les activités comportent un risque de forte exposition (voir le annexe II, tableau 4).

4.0 Résidus

Le demandeur a soumis des études du **métabolisme de l'acétamipride dans les végétaux**, notamment dans les carottes, le chou, le coton, les pommes et les aubergines. Il a également soumis une étude d'**assolement en milieu clos**. Le composé testé dans ces études était l'acétamipride marqué au carbone 14 ([^{14}C] acétamipride) aux positions 2 et 6 de l'anneau de pyridine.

Lors de l'étude du **métabolisme dans les carottes**, les procédures d'extraction ont permis de retirer la plus grande partie des résidus radioactifs totaux (RRT) du feuillage et des racines des carottes, lors de la collecte intermédiaire comme au moment de la collecte finale. Le demandeur, se fondant sur le rapport entre la masse de la pelure et celle de la chair, a calculé la totalité des RRT dans les parties extractibles (79,36 % des RRT) et non extractibles (20,64 % des RRT) des carottes (racines). La séparation et l'identification des résidus isolés de chaque fraction se sont faites au moyen de la chromatographie liquide à haute performance (CLHP) et de la détection ou radiodétection dans l'ultraviolet (260 nm). La cochromatographie avec des étalons non marqués d'acétamipride et de ses métabolites a permis l'identification des résidus radioactifs. Les analyses de couplage de spectromètre de masse et de chromatographie en phase liquide (CL-SM) (ionisation à thermodiffusion dans le cas du métabolite IC-0) ont servi à confirmer l'identification des substances suivantes dans les denrées récoltées à un délai d'attente (DA) de 14 jours : acétamipride dans le feuillage, la pelure et la chair; IM-1-4 dans le feuillage; IM-2-1 dans le feuillage et la pelure; IM-0-GLC dans le feuillage et la pelure; IC-0 dans la pelure. Les résultats indiquent que la principale substance retrouvée dans la chair (pondérée) de la carotte est le composé initial (32 % des RRT); le principal métabolite également retrouvé dans la carotte est le IC-O (acide 6-chloronicotinique) (25,8 % des RRT).

L'ARLA et l'EPA ont toutes deux conclu que l'étude sur le **métabolisme dans les choux** était acceptable. Les procédures d'extraction ont permis de recueillir de 61,3 à 96,4 % des RRT dans le feuillage et les racines de choux cultivés dans un sol traité à l'acétamipride. L'extraction a été la plus efficace pour le feuillage et les racines recueillies à un DA de 7 jours et la moins efficace sur des échantillons recueillis à un DA de 28 jours. Les résidus non-extractibles représentent de 0,8 à 25,6 % des RRT après l'extraction et les procédures de fractionnement. Au total on relève 72,4 % des RRT dans le feuillage à un DA de 28 jours et 97,2 % de RRT dans le feuillage à un DA de 7 jours. On a analysé les extraits et les éluats de feuillage, de têtes et de racines de choux au moyen de la chromatographie sur couche mince (CCM) sur trois systèmes. La cochromatographie avec des étalons de référence a permis l'identification des résidus radioactifs. Les analyses de couplage de spectromètre de masse et de chromatographie en phase liquide (CL-SM) ont permis de confirmer l'identification de l'acétamipride et de ses métabolites (ionisation à thermodiffusion en mode ionique positif); pour ces analyses, on a combiné des extraits de choux pour tous les intervalles d'échantillonnage. Les analyses CL-SM ont également servi à confirmer l'identification de divers métabolites dans les différentes fractions. Dans les deux études (pulvérisation foliaire et pulvérisation au sol), la majorité des résidus (> 60 % des RRT) identifiés provenaient du composé initial. On a observé de faibles différences qualitatives dans les profils métaboliques, lorsque l'acétamipride est pulvérisé sur le feuillage comparativement à l'application au sol.

Les procédures d'extraction utilisées dans l'étude sur le **métabolisme dans le coton** ont permis de recueillir de 61,8 à 97,2 % des RRT dans les graines de coton et les résidus de fibres égrenées; l'extraction a donné les meilleurs résultats dans les résidus de fibres à un DA de 28 jours et les moins bons résultats dans les graines de coton à un DA de 28 jours. Les résidus non-extractibles représentaient de 6,4 à 21,5 % des RRT après les procédures

initiales d'extraction; les hydrolyses subséquentes avec des enzymes, des acides et des bases ont relâché la majorité des autres résidus liés, laissant un total de 0,8 % à 1,7 % de résidus non extractibles dans les graines de coton et les fibres égrenées. On relève au total 77,3 % des RRT dans les résidus de fibres égrenées à un DA de 28 jours et 94,2 % des RRT dans les graines de coton à un DA de 14 jours. Les extraits et les hydrolysats des graines et des fibres égrenées ont été analysés à l'aide de la CLHP sur trois systèmes. La cochromatographie avec des étalons de référence non marqués de l'acétamipride et de ses métabolites a permis l'identification des résidus radioactifs. On a confirme l'identification de l'acétamipride et de ses métabolites par la CLHP et la SM et une analyse CLHP-SM-SM dans un mode de surveillance de réaction multiple. Après la pulvérisation foliaire de la matière active, l'acétamipride est faiblement présente dans les graines de coton (de 3,1 à 4,9 % de RRT); cependant, le métabolite IC-O est le principal résidu dans les graines de coton (de 24,2 à 45,7 % des RRT).

Bien que le protocole d'échantillonnage utilisé dans l'étude sur la **translocation et le métabolisme dans les pommes** n'était pas conforme et que les taux d'application utilisés étaient grandement inférieurs à ceux proposés pour l'utilisation en champ, l'ARLA a conclu que la qualité des données était assez bonne pour donner un aperçu qualitatif et quantitatif du métabolisme de ce produit chimique dans les pommes. Les eaux de lavage des surfaces des feuilles à des DA de 0 à 90 jours contenaient de 37,17 à 99,89 % des RRT. Les RRT des lavages en surface diminuaient à mesure qu'augmentait le DA. Une large portion de la radioactivité restante a été extraite avec une solution de méthanol et d'eau (de 25,36 % à 58,09 % des RRT). Les lavages de surfaces, les extraits de dichlorométhane et les éluats de méthanol des feuilles de pommes et des fruits ont été analysés au moyen de la CCM sur trois systèmes. La cochromatographie avec les étalons de référence non marqués suivants a permis d'identifier les résidus radioactifs. On a effectué des analyses de CLHP pour confirmer l'identification des métabolites provenant des lavages de surfaces, des extraits de dichlorométhane et des éluats de méthanol des feuilles (DA de 90 jours) et des fruits (DA de 62 jours). Les analyses de CL-SM (ionisation à thermodiffusion en mode ionique positif) ont confirmé l'identification de l'acétamipride et de ses métabolites; l'identification de l'acétamipride et du métabolite IM-0-Glc sur les feuilles (DA de 90 jours) et de l'acétamipride et du métabolite IM-1-3 sur les fruits (DA de 62 jours) ont également été confirmés par CL-SM. Les métabolites polaires de l'éluat de méthanol provenant des feuilles de DA 90 jours et des fruits (pelure) des DA de 62 jours ont été recueillis puis soumis à des hydrolyses enzymatiques pour tenter d'identifier les aglycones et (ou) les exocones.

Bien que le protocole d'échantillonnage utilisé pour étudier le **métabolisme dans les aubergines** ait été inhabituel, l'étude est acceptable. Les procédures de caractérisation et d'identification de cette étude ont donné de bons résultats; on relève 99,5 % des RRT provenant des feuilles d'aubergine traitées directement par pulvérisation foliaire et de 98,1 à 99,4 % des RRT dans les fruits d'aubergines traités. Nous soulignons le fait qu'aucune voie métabolique aboutissant au IM-1-3 n'a été observée dans cette culture.

Conclusions générales concernant le métabolisme dans les cultures visées : Le composé initial d'acétamipride constitue le résidu prédominant (> 90 % des RRT) dans trois des cinq études sur le métabolisme. Bien que le métabolite IC-O soit le principal métabolite dans les graines de coton (24 % des RRT) et la chair de carotte (31 % des RRT), les données toxicologiques indiquent que l'IC-O n'est pas une substance préoccupante et ne devrait pas être inclus dans l'évaluation du risque ou dans le calcul de la tolérance ou de la limite maximale de résidus (LMR). Nous avons aussi noté que l'IC-O n'était pas spécifique à l'acétamipride et qu'il ne pouvait donc pas servir de marqueur réglementaire. Pour l'évaluation du risque ainsi que l'expression de la tolérance, le résidu d'intérêt (RI) est l'acétamipride en soi. En fonction de la définition de RI, les différences potentiellement quantitatives observées dans la voie métabolique de l'aubergine ne sont pas préoccupantes.

L'ARLA en est arrivée aux conclusions suivantes concernant les **études d'assolement**. Le métabolite principal dans les cultures en assolement, le IM-1-4, a aussi été observé de façon directe ou indirecte dans les études de métabolisme dans le coton, les pommes, les carottes et les choux (pas les aubergines); il s'agissait du principal métabolite dans le sol. De plus, le métabolite IC-O et sa forme glucidique (IC-O-Glc) ont également été observés dans quatre des études sur le métabolisme effectuées sur des cultures principales (pommes, carottes, choux et aubergines, mais pas le coton).

Les études sur le **métabolisme animal** sont jugées acceptables. Elles sont conformes aux lignes directrices pour les études de métabolisme chez le bétail, en attendant la soumission de données brutes quantitatives requises pour appuyer les valeurs signalées de RRT et de résidus de métabolites.

Le profil métabolique de l'acétamipride observé chez des **poules pondeuses** était très semblable aux profils métaboliques observés chez la chèvre et le rat. Le métabolisme de l'acétamipride a débuté par une N-déméthylation initiale de le composé initial suivie d'un clivage séquentiel du groupe fonctionnel cyano-méthyl-acétamidine. En général, les comptes de dose et l'extractibilité des RRT étaient élevés pour toutes les matrices. Plus de 93 % de la dose administrée a été éliminée dans les excréments. Le demandeur a utilisé diverses méthodes pour séparer, identifier et quantifier les métabolites. Les extraits ont été analysés au moyen de la CCM, de la CLHP et (ou) de la CL-SM. On a visualisé les substances non marquées sous lumière ultraviolette. Les substances utilisées comme étalons non marqués étaient l'acétamipride et les métabolites IM-1-2, IM-1-3, IM-1-4, IC-O, IM-O, IM-O-GLC, IM-2-1, IM-2-3 et IM-2-4. On a identifié les métabolites à l'aide de la cochromatographie ou par comparaison avec les valeurs de référence. La CLHP a permis de confirmer l'identification des métabolites suivants (par cochromatographie) : le IM-2-1 et le IM-2-3 dans toutes les matrices des poules ayant reçu la dose la plus forte; le IM-2-4 dans le jaune d'œuf (de 120 à 144 heures) provenant de poules du groupe de la dose la plus forte; le IC-O dans la peau des poules du groupe de la dose la plus forte. On a procédé à des analyses CL-SM; la SM s'est faite en mode d'ionisation chimique à pression atmosphérique (ICPA) (positif ou négatif). On a également eu recours aux analyses CL-SM pour confirmer à nouveau l'identification du

métabolite IM-2-1 dans toutes les matrices des poules provenant du groupe ayant reçu la plus forte dose et du métabolite IM-2-3 dans le blanc et le jaune d'œuf, les muscles et la peau des poules de ce même groupe. L'identification du métabolite IC-O dans la peau (forte dose) a été confirmée par la chromatographie en phase gazeuse (CG) et la spectrographie de masse (colonne DB-1701, SM complète). L'analyse de CCM de la phase aqueuse du jaune d'œuf (forte dose – de 312 à 336 heures) a donné trois fractions : le IM-2-4 et deux fractions inconnues (Y5 et Y6). Après l'hydrolyse acide de la phase aqueuse, on n'a pas observé la fraction inconnue Y6 et les fractions IM-2-4 et Y5 (inconnue) se sont révélées résistantes à l'hydrolyse. Le demandeur a isolé la fraction Y5 (à partir des jaunes d'œufs du groupe de la forte dose à l'aide de la CLHP et de la collecte de fractions) et l'a soumise aux analyses de CL-SM. Ces analyses ont indiqué que la fraction Y5 est le IM-2-3-imine, que le demandeur a nommé IM-2-5. Il semble que le IM-2-5 soit un métabolite spécifique à la poule qui est observé dans le jaune d'œuf et qui représente jusqu'à 26 % des résidus radioactifs totaux (0,241 ppm) à la plus forte dose (102 × charge journalière maximum théorique).

Le profil métabolique de l'acétamipride observé chez la **chèvre en lactation** était semblable à celui observé chez la poule pondeuse et le rat. Le métabolisme de l'acétamipride a débuté par une N-déméthylation du composé initial suivi d'un clivage séquentiel du groupe fonctionnel cyano-méthyl-acétamidine. Les comptes de dose et l'extractibilité des RRT étaient excellents. On a séparé et identifié les RRT à l'aide de la CCM, de la CLHP et (ou) de la CL-SM. Les métabolites ont été identifiés par cochromatographie et (ou) par comparaison avec les valeurs de référence. On a détecté les zones radioactives sur les émulsions de CCM au moyen d'un analyseur linéaire de CCM et on les a quantifiées selon la méthode gaussienne de meilleur ajustement. La CLHP a servi à confirmer l'identification des métabolites (par cochromatographie) suivants : l'acétamipride et le métabolite IM-2-1 dans le lait des chèvres du groupe 2; le métabolite IM-2-1 dans le foie des chèvres du groupe 2; le IM-2-1 et le IC-O dans les reins des chèvres du groupe 2; les métabolites IM-2-1, IM-2-3 et IM-2-4 dans les muscles des chèvres du groupe 2. On a effectué les analyses CL-SM avec une colonne de Kromasil 100 C18 et un gradient de phase mobile d'ACN et un tampon d'acétate d'ammonium, un détecteur de SM et un radiodétecteur. La SM a été utilisée en mode d'ionisation ICPA (positif ou négatif). On s'est ensuite servi de la CL-SM pour confirmer l'identification du métabolite IM-2-1 dans le lait, le foie, les reins et les muscles des chèvres du groupe 2. L'acétamipride et le métabolite IM-2-1 sont les principaux résidus retrouvés dans les tissus des ruminants, à l'exception des muscles, où le IM-2-1-amide représente presque la moitié des RRT. Le métabolite IM-2-1-amide n'a pas été trouvé dans aucun autre tissu de ruminant. Le métabolite IM-2-1 est le principal résidu trouvé dans les tissus de volaille et les œufs (de 50 à 80 % des RRT). Le IM-2-5 est aussi un résidu important dans les œufs (~20 % des RRT). L'acétamipride (substance initiale) n'a pas été détecté dans les tissus de volaille ni dans les œufs.

Les données toxicologiques disponibles et les similitudes structurales indiquent que les métabolites IM-2-1 et IM-2-1-amide ont une toxicité comparable à celle de l'acétamipride. On s'attend à ce que le IM-2-5 soit moins toxique que le IM-2-1. Les

résidus préoccupants en ce qui a trait à l'évaluation du risque et aux fins de réglementation dans le bétail sont le composé initial (acétamipride) et le métabolite IM-2-1. Les résidus de IM-2-1-amide dans les muscles des ruminants devrait également être inclus dans l'évaluation du risque. Le métabolite IM-2-5 n'a pas besoin d'être considéré comme résidu préoccupant (RP) ni d'être inclus dans l'évaluation du risque. Les effets potentiels du métabolite IM-2-5 sont considérés couverts par l'inclusion de IM-2-1.

Le demandeur a effectué des analyses de résidus multiples sur les cultures représentatives du groupe 4 : céleri, laitue et épinard. Tous ces essais ont eu lieu dans diverses zones des États-Unis, certaines d'entre elles étant communes aux zones canadiennes. Tous les essais soumis en appui à la LMR pour ce groupe de cultures ont été menés à 1,4 × la dose maximale durable. Les résultats des essais américains sont résumés ci-après. Les LMR observées étaient les suivantes : 0,780 ppm dans le céleri; 0,743 ppm dans la laitue pommée avec feuilles extérieures et de 0,294 ppm dans la laitue pommée sans feuilles extérieures; 1,07 ppm dans la laitue en feuilles; 2,58 ppm dans les épinards.

Les résultats des essais effectués dans des zones pouvant s'appliquer au Canada, au même taux d'application que celui des zones uniques aux États-Unis, indiquent que les LMR sont inférieures. Pour la laitue pommée et la laitue en feuilles, le niveau le plus élevé de résidus observé était de 0,18 ppm (comparativement à 0,743 ppm aux États-Unis). Pour les essais sur les épinards, les résidus observés dans des zones canadiennes étaient de 0,23 ppm (comparativement à 2,58 ppm aux É.-U.). Il n'y a pas eu d'essai sur le céleri fait dans les zones applicables au Canada.

Pour le **groupe de légumes-feuilles**, le nombre et les sites d'essais répondent aux exigences américaines d'essais en champ mais ne satisfont pas aux exigences des *Lignes directrices sur les résidus chimiques* (DIR98-02, section 9). En plus de lacunes ayant trait aux zones, l'ARLA note que les essais ont été menés à 1,4 × la dose maximale durable. Cependant, les LMR d'acétamipride signalées dans les essais sur la laitue et les épinards au Canada étaient de six à onze fois moindre que les LMR sur la laitue et les épinards aux É.-U. Compte tenu de la qualité des données soumises et du profil de résidus observé, l'ARLA a décidé d'accorder au demandeur une exemption partielle aux exigences complètes des *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Par conséquent, l'ARLA exigera seulement un essai additionnel sur les laitues dans la zone 5B et deux essais additionnels sur le céleri dans la zone 5B, comme condition à l'homologation canadienne.

D'après les données disponibles sur les résidus pour les cultures représentatives du groupe des légumes-feuilles, nous recommandons une LMR de 3,0 ppm pour ce groupe de cultures.

Le demandeur a présenté des essais de résidus multiples sur les cultures représentatives du groupe de cultures 5, soit le brocoli, le chou et les crucifères potagères (feuilles de moutarde). Tous ces essais ont eu lieu dans diverses zones des États-Unis, certaines d'entre elles étant communes aux zones canadiennes. Tous les essais soumis en appui à la

limite maximale de résidus (LMR) pour ce groupe de cultures ont été menés à 1 × la dose maximale durable. Les résultats des essais américains sont resumés ci-après. Les LMR observées lors des essais supervisés en champ étaient les suivantes : 0,25 ppm dans le brocoli; 0,50 ppm dans le chou avec les feuilles extérieures et 0,05 ppm sans les feuilles extérieures; 1,1 ppm dans les feuilles de moutardes.

Les résultats des essais effectués dans des zones pouvant s'appliquer au Canada, au même taux d'application que celui des zones uniques aux États-Unis, indiquent que les LMR y sont inférieures. Pour le brocoli, le niveau le plus élevé de résidus observé était de 0,1 ppm (0,25 ppm aux É.-U.). Pour le chou, les résidus observés dans les essais faits en zones canadiennes étaient de 0,011 et 0,027 ppm pour le chou avec et sans feuilles extérieures respectivement (0,5 et 0,05 ppm aux É.-U.). Il n'y a pas eu d'essai sur les feuilles de moutarde fait dans les zones applicables au Canada.

Le nombre et les sites d'essais répondent aux exigences américaines d'essais en champ mais ne satisfont pas aux exigences de la directive d'homologation DIR98-02, section 9, intitulée *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. L'ARLA note que, en ce qui a trait à la détermination d'une LMR canadienne basée sur des données américaines et canadiennes mises en commun, les LMR d'acétamipride signalés dans les essais sur le brocoli et le chou au Canada étaient généralement inférieures aux LMR obtenues sur le brocoli et les choux aux É.-U. Compte tenu de la qualité des données soumises et du profil de résidus observé, l'ARLA a décidé d'accorder au demandeur une exemption partielle aux exigences complètes des *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Par conséquent, l'ARLA exigera seulement un essai additionnel sur le brocoli et le chou dans la zone 5B comme condition à l'homologation canadienne.

D'après les données disponibles pour le brocoli, le chou et les feuilles de moutarde, nous considérons qu'une LMR de 1,2 ppm serait adéquate pour ce groupe afin de limiter les résidus d'acétamipride dans le groupe des légumes-feuilles du genre Brassica (groupe de cultures 5).

Le demandeur a présenté des essais de résidus multiples sur les cultures représentatives du groupe de cultures 8, soit les tomates cultivées en champ et les poivrons. Il a de plus présenté des essais de résidus sur les aubergines en appui à la LMR proposée pour ce groupe de cultures. Tous ces essais ont eu lieu dans diverses zones des États-Unis, certaines d'entre elles étant communes aux zones canadiennes. Tous les essais soumis en appui à la limite maximale de résidus (LMR) pour ce groupe de cultures ont été menés à 1 × la dose maximale durable. Les résultats des essais américains sont résumés ci-après. Les LMR observées lors des essais supervisés en champ étaient les suivantes : 0,11 ppm dans les tomates cultivées en champ; 0,09 ppm dans le poivron d'Amérique et 0,16 ppm dans les autres poivrons. Les résultats des essais sur les aubergines indiquent des résidus maximums de 0,05 ppm.

L'EPA des États-Unis a conclu que les essais supervisés en champ pour les légumes-fruits étaient acceptables. Cependant, le nombre d'essais effectués dans des zones applicables au Canada n'est pas suffisant pour appuyer une homologation à usage domestique pour les légumes-fruits. Le nombre d'essais dans les zones communes aux deux pays étant insuffisant, l'ARLA ne peut envisager l'homologation canadienne pour le groupe de cultures 8 (légumes-fruits) d'après le nombre d'essais soumis. Elle peut toutefois accorder l'homologation temporaire à usage domestique sur les tomates cultivées en champ, comme seule denrée, en attente de la soumission de cinq essais additionnels sur les tomates, soit quatre essais additionnels dans la zone 5 et un essai additionnel dans la zone 5B. L'ARLA va cependant recommander une LMR afin de limiter les résidus d'acétamipride sur les tomates produites au pays et pour faciliter l'importation d'autres légumes-fruits provenant des É-U.

D'après les données disponibles pour l'aubergine, les poivrons et les tomates, nous recommandons une LMR de 0,2 ppm pour ce groupe de cultures pour aller de pair avec la tolérance proposée par l'EPA des États-Unis pour ce même groupe, afin de limiter les résidus d'acétamipride dans les légumes-fruits (groupe de cultures 8).

Les résultats des essais supervisés en champ sur le groupe des agrumes ont indiqué des résidus maximums de 0,29 ppm dans les oranges, de 0,27 ppm dans les pamplemousses et de 0,39 ppm dans les citrons.

D'après les données disponibles pour les pamplemousses, les oranges et les citrons, nous considérons qu'une LMR de 0,5 ppm pour ce groupe de cultures serait adéquate afin de limiter les résidus d'acétamipride dans les agrumes (groupe de cultures 10).

Le demandeur a présenté des essais de résidus multiples sur les cultures représentatives du groupe de cultures 11, soit les pommes et les poires. Tous ces essais ont eu lieu dans diverses zones des États-Unis, certaines d'entre elles étant communes aux zones canadiennes. Tous les essais soumis en appui à la limite maximale de résidus (LMR) pour ce groupe de cultures ont été menés à 1 × la dose maximale durable. Les résultats des essais américains sont résumés ci-après. Les LMR observées lors des essais supervisés en champ étaient les suivantes : 0,64 ppm dans les pommes; 0,36 ppm dans les poires. Les données de dissipation des résidus provenant d'un essai indiquait que les résidus d'acétamipride n'augmentaient pas dans les poires lorsqu'on augmentait l'intervalle post-application (1, 4, 7 et 10 jours après la dernière application).

Les résultats des essais effectués dans des zones pouvant s'appliquer au Canada, au même taux d'application que celui des zones uniques aux États-Unis, ont indiqué que les LMR y sont inférieures pour les pommes. Par contre, les résidus observés sur les poires dans les zones canadiennes étaient supérieurs à ceux observés dans les zones américaines.

D'après les données américaines pour les pommes et les poires, la tolérance de 0,7 ppm proposée pour ce groupe est appropriée. Cependant, les résidus maximums d'acétamipride observés sur les fruits à pépins (les poires) au Canada étaient de 0,71 ppm. Il s'agit là d'une divergence étonnante de la tendance générale observée pour toutes les cultures dans cette demande. Généralement, les résidus d'acétamipride observés au Canada étaient beaucoup plus faibles que ceux observés aux États-Unis. Les données américaines et canadiennes disponibles pour les pommes et les poires indiquent qu'une tolérance ou une LMR de 1.0 ppm serait donc appropriée.

L'EPA et l'ARLA ont toutes deux déterminé que les essais en champ pour les fruits à pépins sont acceptables. Le nombre et les sites d'essais sont conformes aux exigences américaines d'essais en champ mais ne répondent pas aux exigences prescrites dans la directive d'homologation DIR98-02, section 9, intitulée *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Compte tenu de la qualité des données soumises, l'ARLA a décidé d'accorder au demandeur une exemption partielle des exigences complètes de la directive d'homologation DIR98-02.. Par conséquent, l'ARLA exigera seulement un essai additionnel sur les pommes dans la zone 5B et un essai additionnel sur les poires dans la zone 1A comme condition à l'homologation canadienne.

Les résultats des essais en champ sur les raisins effectués aux États-Unis indiquent que les LMR dans les raisins sont de 0,14 ppm, tandis que les LMR observées lors des essais effectués dans les zones applicables au Canada étaient de 0,084 ppm.

Le nombre et les sites d'essais sont conformes aux exigences américaines d'essais en champ mais ne répondent pas aux exigences prescrites dans la directive d'homologation DIR98-02 intitulée *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Compte tenu de la qualité des données soumises, l'ARLA a décidé d'accorder au demandeur une exemption partielle des exigences complètes de la directive d'homologation DIR98-02. Par conséquent, l'ARLA exigera seulement deux essais additionnels sur les raisins dans la zone 5 comme condition à l'homologation canadienne.

D'après les données américaines et canadiennes disponibles, nous considérons qu'une LMR de 0,2 ppm serait adéquate afin de limiter les résidus d'acétamipride sur et dans les raisins.

Les résultats des essais supervisés en champ sur les graines de coton et les fibres égrenées de coton indiquent que les LMR dans les graines de coton n'ayant pas subi de délintage et les fibres de coton égrenées étaient respectivement de 0,50 ppm et de 19,2 ppm.

L'EPA a déterminé que ces essais dans le coton sont acceptables et que le nombre et les sites d'essais sont conformes aux exigences.

D'après les données disponibles pour le coton, les États-Unis établiront des tolérances de 0,6 ppm pour les graines de coton et de 20 ppm pour les fibres de coton égrenées. Il n'existe actuellement pas de LMR au codex pour l'acétamipride; les LMR mexicaines

sont établies à 0.010 ppm pour les graines de coton et à 0.5 ppm pour les pommes de terre. Après de plus amples recherches, il semble que la différence entre la tolérance recommandée par l'EPA et les niveaux admissibles au Mexique soit reliée à la formulation du produit et au moment de l'application. **Le Canada recommandera une LMR de 0.6 ppm afin de limiter les résidus potentiels de l'acétamipride dans les graines de coton**. Cette LMR s'harmonisera à celle des É.-U. et permettra également l'importation des produits à base de graines de coton provenant du Mexique.

Le demandeur a soumis des **études de dissipation des résidus** d'acétamipride sur des cultures représentatives, notamment le coton, la laitue pommée, les oranges, les poires et les poivrons. Ces études indiquent qu'en général les résidus d'acétamipride n'augmentent pas si l'on accroît l'intervalle post-traitement après la dernière application. Par conséquent, les études de dissipation pour les pommes ne seront pas requises.

Le demandeur a effectué des **études sur la transformation** pour les cultures suivantes : les tomates, les oranges, les pommes, les raisins et le coton.

Dans les tomates, il a déterminé des facteurs de concentration de 1,4× et de 3,0× pour le coulis de tomates et la purée de tomates. Sur les tomates, lors d'essais en champ selon l'usage maximal proposé, la moyenne de résidus la plus élevée des essais sur le terrain (MPEET) est de 0,10 ppm. D'après la MPEET et les facteurs de concentration, les résidus maximums d'acétamipride auxquels on pourrait s'attendre dans le coulis et la purée (concentré) de tomates seraient donc de 0,14 ppm et de 0,3 ppm, respectivement. Ce niveau dans le coulis de tomates est moindre que la LMR proposée pour la tomate fraîche (produit alimentaire brut (PAB)), qui est de 0,2 ppm. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'établir une LMR pour le coulis de tomates. Toutefois, on doit en déterminer une afin de limiter les résidus d'acétamipride dans la purée de tomates. **Nous recommandons une LMR de 0,4 ppm pour les résidus d'acétamipride dans la purée de tomates.**

Dans les oranges, on a dérivé expérimentalement des facteurs de concentrations de < 0,16×, 2,8× et < 0,16× pour le jus, la pulpe séchée et l'essence d'agrumes, respectivement. Sur les agrumes, pour des essais en champ selon l'usage maximal proposé, la MPEET est de 0,34 ppm (sur les citrons). D'après la MPEET et les facteurs de concentration, les résidus maximums d'acétamipride auxquels on pourrait s'attendre dans le jus, la pulpe séchée et l'essence d'agrumes, seraient de < 0,06 ppm, 1,0 ppm et de < 0,06 ppm, respectivement. Ces résidus prévus dans le jus et l'essence d'agrumes sont inférieurs à la LMR proposée dans le PAB (de 0,5 ppm pour les agrumes). Par conséquent; il n'est pas nécessaire de déterminer une LMR pour le jus ou pour l'essence d'agrumes. Toutefois, on doit fixer une LMR afin de limiter les résidus d'acétamipride dans la pulpe séchée d'agrumes. **Nous proposons une tolérance ou une LMR de 1,2 ppm pour les résidus d'acétamipride dans la pulpe séchée d'agrumes.**

Dans les pommes, le demandeur a soumis des données qui indiquent que les résidus d'acétamipride ont des facteurs de concentration de 0,88× et de 1,4× dans le jus de pommes et le marc humide de pommes, respectivement. Pour les pommes, lors d'essais en champ selon l'usage maximal proposé, la MPEET est de 0,59 ppm. D'après la MPEET et le facteur de concentration, les résidus maximums d'acétamipride auxquels on pourrait s'attendre dans le marc humide de pommes seraient de 0,83 ppm. **Puisque les résidus ne se sont pas concentrés dans le jus de pommes, la LMR pour les résidus d'acétamipride dans le jus de pommes n'est pas requise.**

Dans les raisins, les facteurs de concentration maximales théoriques sont de 1,2× pour le jus de raisins et de 4,7× pour les raisins secs. Comme le facteur observé pour le jus de raisin excède le facteur maximum théorique, on utilisera le facteur théorique pour calculer les résidus prévus dans le jus de raisin. Pour les raisins, lors d'essais en champ selon le profil d'emploi maximal proposé, la MPEET est de 0,13 ppm. D'après la MPEET et les facteurs de concentration (expérimental pour les raisins secs et théorique pour le jus), les résidus maximums d'acétamipride auxquels on pourrait s'attendre dans le jus de raisin et les raisins secs seraient de 0,16 ppm et de 0,12 ppm, respectivement. **Les résidus prévus dans le jus de raisin et les raisins secs sont inférieurs à la LMR proposée pour le raisin frais (PAB), qui est de 0,2 ppm. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de déterminer de LMR pour le jus de raisin ou pour les raisins secs.**

Dans l'étude de transformation alimentaire des graines de coton, le demandeur a pu déterminer des facteurs moyens de concentration (ou réduction) de 0,38×, 0,80× et < 0,04× pour la moulée, les coques de coton et l'huile raffinée, respectivement. **Puisque les résidus d'acétamipride ne se sont pas concentrés dans les denrées de coton transformées, il n'est pas nécessaire d'établir une LMR pour l'huile raffinée de coton.**

Viande, lait, volaille, œufs

On a administré de l'acétamipride par voie orale à neuf **vaches laitières Holstein** pendant 28 jours. Les doses dans le régime alimentaire correspondaient à 6 ppm (1,3×), 18 ppm (4,0×) et 60 ppm (13×). Les éléments de cette demande qui peuvent potentiellement être associés à la moulée des ruminants sont le marc humide de pommes, la moulée de canola, la pulpe séchée d'agrumes, les graines de coton non délintées, les produits dérivés des fibres égrenées de coton, la moulée faite de graines et de coques de coton. D'après les essais surpervisés sur le terrain, ce sont les sous-produits des fibres égrenées de coton qui devraient contribuer le plus à la charge de résidus d'acétamipride du régime alimentaire du bétail. Avec un régime alimentaire fait de sous-produits de fibres égrenées de coton et de moulée de graines de coton, la charge alimentaire maximale théorique de résidus d'acétamipride dans le régime du bétail est de 4,545 ppm. Ces PAB pour la moulée représentent 35 % du régime total des vaches laitières et du bétail; un régime alimentaire composé d'autres éléments de moulée ayant trait à cette demande, en plus des produits dérivés des fibres égrenées et de la moulée de graines de coton, n'est pas considéré comme réaliste. Les éléments de moulée provenant de coton étant principalement présents dans la moulée américaine, on s'attend à ce que la charge alimentaire dans la

moulee animale au Canada soit considérablement moindre. Les résidus prévus d'acétamipride dans le lait, la viande et les sous-produits de viande provenant d'animaux s'étant nourris de cultures traitées à l'acétamipride selon les conditions proposées dans cette demande sont de < 0.01 à 0.018 ppm dans le lait, de < 0.01 ppm dans les tissus adipeux et les muscles et de < 0.05 ppm dans les reins et le foie. Les études de métabolisme indiquent que les résidus préoccupants (RP) dans les denrees provenant de ruminants sont les résidus combinés de l'acétamipride et du métabolite IM-2-1. **Nous recommandons des LMR de 0,1 ppm pour la viande, le gras et le lait et de 0,3 ppm pour les sous-produits de viande.**

L'étude de métabolisme chez la chèvre en lactation a aussi indiquée que le métabolite IM-2-1 peut servir de marqueur pour le IM-2-1-amide. D'après les données de cette étude, on trouve le IM-2-1-amide à des niveaux n'excédant pas 10 fois celui du IM-2-1 dans les tissus musculaires de ruminant. Bien que le métabolite IM-2-1 ne soit pas inclus dans le RP à des fins de surveillance, on doit tenir compte de sa présence dans l'évaluation du risque alimentaire (ERA).

Dans l'étude sur le **régime alimentaire de la volaille**, on a administré de l'acétamipride par voie orale à 30 poules Leghorn blanches pendant 28 jours. Les doses dans le régime alimentaire correspondaient à 1,2 ppm (9,8×), 3,6 ppm (30×) et 12 ppm (98×). Les éléments de cette demande pouvant être potentiellement associés à la moulée de la volaille sont la moulée de canola et de graines de coton. Avec un régime alimentaire composé de ces éléments, la charge alimentaire théorique maximale (CATM) de l'acétamipride pour la volaille est de 0,122 ppm. Ces PAB pour la moulée représentent 35 % du régime total de la volaille. Puisque les éléments issus du coton sont principalement d'origine américaine, la CATM calculée est surestimée pour la volaille canadienne. Les résidus prévus d'acétamipride dans les œufs, la viande et les sous-produits de viande provenant de volaille s'étant nourrie de cultures traitées à l'acétamipride selon les conditions proposées dans cette demande sont de < 0,01 dans les œufs, le gras et les muscles et de < 0,05 ppm dans le foie. Les résidus prévus du métabolite IM-2-1 sont de 0,01 ppm dans le foie, 0,003 ppm dans les œufs et < 0,01 ppm dans le gras et les muscles. Les résidus préoccupants dans le bétail et la volaille sont l'acétamipride et le métabolite IM-2-1. **Nous proposons des LMR à la limite de quantification (LQ) pour les denrées à base de volaille (0,01 ppm pour les muscles, le gras et les œufs; 0,05 ppm pour les abats comestibles et les sous-produits de viande).**

Les études d'**assolement en milieu clos** indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer des études d'assolement en champ pour le moment.

Le demandeur a utilisé le modèle informatique d'évaluation de l'exposition par la voie alimentaire (DEEM™) pour toute analyse de risque de la toxicité alimentaire et il a basé son évaluation sur l'enquête américaine *Continuing Survey of Food Intake for Individuals* de 1994–1998.

Le demandeur a estimé que l'exposition chronique par voie alimentaire (aliments et eau) à l'acétamipride représentait approximativement 78,4 % de la dose journalière admissible (DJA) pour la sous-population la plus exposée, soit les enfants âgés de un an à six ans, en utilisant les valeurs de LMR pour le calcul. La dose journalière probable (DJP) pour les autres sous-groupes de population, notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées, représentait moins de < 78,4 % de la DJA, et ce pour chacun de ces sous-groupes.

Une autre évaluation davantage affinée du risque d'exposition chronique par voie alimentaire (eau et aliments) donnait une valeur d'environ 27,7 % de la DJA pour la sous-population la plus exposée, soit les enfants âgés de un an à six ans, lorsque des valeurs affinées étaient utilisées pour le calcul. Les DJP des autres sous-groupes de populations, soit les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées, représentaient chacune < 28 % de la DJA.

On a estimé que l'exposition aiguë par voie alimentaire (95^{e} centile – technique d'analyse déterministe) à l'acétamipride (par les aliments et l'eau) représentait approximativement 50,1 % de la dose aiguë de référence (DAR) pour les enfants âgés de un à six ans. Les DJP pour les autres sous-groupes de population, notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées, représentaient chacune < 50,1 % de la DAR.

L'ARLA a évalué le potentiel cancérogène de l'acétamipride et en a conclu qu'il n'est pas probable que l'acétamipride soit cancérogène pour les humains. Une évaluation du risque de cancer n'est pas requise pour ce produit chimique.

Par conséquent, les estimations de consommation couplées aux LMR montrent que les consommateurs, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées, sont adéquatement protégés des résidus alimentaires de l'acétamipride, lorsque le produit est utilisé conformément aux bonnes pratiques agricoles (BPA).

5.0 Comportement et devenir dans l'environnement

Voir les tableaux sommaires en annexe V.

5.1 Propriétés physiques et chimiques pertinentes pour l'environnement

On a déterminé que l'acétamipride est très soluble dans l'eau, ce qui montre un potentiel important de lessivage de la substance dans le sol ou de ruissellement dans les eaux de surface. D'après la pression de vapeur de l'acétamipride à 25 °C, le composé devrait être relativement non volatil en champ. La constante de la loi d'Henry pour l'acétamipride indique que le produit chimique ne sera pas volatil à partir de plans d'eau ou de sols humides. L'ampleur du K_{ow} pour l'acétamipride montre qu'il n'y a pas de possibilité de bioaccumulation. La pK_a du produit indique une mobilité potentielle dans le sol. Le spectre d'absorption dans l'ultraviolet (UV) et dans le visible indique que l'acétamipride

n'est pas susceptible à la phototransformation à des longueurs d'onde de lumière pertinentes pour l'environnement.

5.2 Transformation abiotique

Les résultats soumis révèlent que l'acétamipride n'est pas hydrolysé dans des solutions de pH 4, 5 et 7 à toutes les températures, ainsi que dans une solution de pH 9 à 22 °C. Le composé est toutefois hydrolysé à des températures élevées (35 et 45 °C) dans une solution de pH 9. Les deux principaux produits de transformation de l'hydrolyse, le IM-1-3 et le IM-1-4, se sont formés dans la solution de pH 9. Cela montre que, pour une vaste gamme de pH et de températures ayant une pertinence environnementale, l'acétamipride n'est pas sujet à l'hydrolyse. Le taux de phototransformation de l'acétamipride dans le sol était moindre que celui obtenu pour les contrôles à la noirceur et l'on a estimé que l'étude n'était pas scientifiquement valide. Les résultats de l'étude de la phototransformation dans une solution aqueuse de pH 7 fixent à 34 jours la demi-vie de l'acétamipride. Il s'est formé un principal produit de phototransformation dans l'eau, le UK1 (aussi connu sous l'appellation IB-1-1). Le IM-1-4, un des principaux produits de transformation hydrolytique de l'acétamipride, a subi une légère phototransformation dans la solution aqueuse. La transformation abiotique n'est donc pas une voie de transformation importante de l'acétamipride dans l'environnement.

5.3 Biotransformation

Les études de biotransformation de l'acétamipride dans trois sols du Royaume-Uni (R.-U.) (un loam, un loam sableux et un limon argileux) et un sol de la Suisse (loam sableux) en conditions aérobies à 20 °C ont donné des valeurs de demi-vie se situant entre près de un jour et huit jours, avec la formation de plusieurs produits de transformation importants : le IM-1-4, le IM-1-5 et le IC-0. En conditions aérobies, à 10 °C, la demi-vie de l'acétamipride dans un loam sableux du R.-U. était d'environ sept jours, avec formation d'un produit de transformation principal, le IM-1-4. Bien que l'on n'ait pas étudié la biotransformation des principaux produits de transformation (le IM-1-4 et le IM-1-5), la demi-vie du IC-0 dans les trois types de sols provenant du R-.U, variait entre 3,5 et 6,5 jours dans des conditions aérobies, à 20 °C, avec la formation de plusieurs produits de transformation mineurs. Ces résultats montrent que l'acétamipride ne sera pas rémanent dans le sol, d'après le système de classification de Goring *et al.* (1975). Le demandeur n'a pas étudié la biotransformation de l'acétamipride dans le sol dans des conditions anaérobies. Cependant, d'après les résultats de l'étude de biotransformation dans les systèmes aquatiques anaérobies, l'acétamipride devrait être rémanent en conditions anaérobies.

Les résultats des études de biotransformation fixent à 30 jours la demi-vie de l'acétamipride dans un système d'eau et de sédiment aérobies à 25 °C, avec la formation de trois principaux produits de transformation : le IM-1-4, le IC-0 et le IM-1-2. Dans un système d'eau et de sédiments anaérobies, à 25 °C, la demi-vie de l'acétamipride est de 365 jours et le IM-1-4 est le principal produit de transformation. Ces résultats indiquent

que l'acétamipride sera légèrement rémanent dans les systèmes aquatiques aérobies et rémanent dans les systèmes aquatiques anaérobies, d'après le schéma de classification de McEwen et Stephenson (1979).

La biotransformation sera une voie importante de dissipation de l'acetamipride en conditions aérobies dans l'environnement.

5.4 Mobilité

Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} obtenues pour l'acétamipride dans quatre types de sols (loam sableux I, loam sableux II, loam limoneux et argile) et un sédiment provenant d'un étang (loam sableux) variaient de 0,34 à 4,1 mL/g et de 157 à 298 mL/g, respectivement. Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} pour le produit de transformation IM-1-4 dans ces quatre sols et le sédiment variaient de 0,38 à 22 mL/g et de 153 à 1841 mL/g, respectivement. Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} du produit de transformation IC-0 dans les quatre types de sol et le sédiment variaient de < 1 à 2,4 mL/g et 34 à 177 mL/g, respectivement. Ces résultats indiquent que l'acétamipride, d'après les valeurs de K_{co}, sera de mobilité modérée dans le sol et aura un potentiel modéré de répartition dans les sédiments. Selon les valeurs d'adsorption K_{co}, le IM-1-4 aura une mobilité de faible à moyenne dans le sol tandis que le IC-0 sera de très mobile à moyennement mobile. D'après les valeurs de la pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry, la volatilisation ne sera probablement pas une voie de dissipation de l'acétamipride.

5.5 Dissipation et accumulation dans les conditions naturelles

Les résultats des études sur le terrain effectuées au Canada, en ce qui a trait à la dissipation et l'accumulation, indiquent que l'acétamipride a une persistance de nulle à légère dans le sol, avec des valeurs de temps de dissipation à 50 % (TD_{50}) variant de 5,2 à 17,8 jours. D'après ces résultats, on ne prévoit pas d'effet résiduel important lors de la saison suivante. On a noté une tendance de diminution des concentrations des principaux produits de transformation de l'acétamipride, soit le IM-1-4, le IC-0 et le IM-1-2, à la fin de l'étude, dans tous les sites sauf au Manitoba où les concentrations de IM-1-4 ont augmenté et où l'on a détecté (en une occasion) de l'IC-0 à la fin de l'étude. On n'a observé aucun signe de lessivage de l'acétamipride ou de ses principaux produits de transformation à travers les couches de sol. Toutefois, les conditions sur le terrain n'étaient pas favorables au lessivage car il n'a pas plu suffisamment. Cependant, compte tenu du taux modérément rapide de dégradation du composé initial dans le sol, il est improbable que le lessivage soit une voie importante de dissipation du composé initial. Les études de dissipation en champ menées aux États-Unis (États de Washington, Floride, New York, Californie et New Jersey) ont indiqué des valeurs de TD_{50} allant de 2,8 à 14,1 jours. L'acétamipride et ses principaux produits de transformation n'ont pas été détectés sous la couche supérieure de sol (de 0 à 15 cm), à l'exception d'une seule détection de IC-0 dans un site en Californie. Toutefois, les études canadiennes et américaines sont classées comme complémentaires en raison de certaines lacunes.

5.6 Bioaccumulation

Le demandeur n'a pas soumis d'étude sur la bioaccumulation de l'acétamipride dans le poisson. Cependant, compte tenu de l'ampleur du K_{OW}, on ne prévoit pas de bioaccumulation d'acétamipride dans les organismes.

5.7 Sommaire sur le devenir et le comportement en milieu terrestre

L'acétamipride est très soluble dans l'eau, ce qui montre un potentiel élevé pour le lessivage de la substance dans le sol ou pour le ruissellement dans les eaux de surface. La pression de vapeur à 25 °C indique que l'acétamipride est relativement peu volatil en champ. La constante de la loi d'Henry pour l'acétamipride montre que le composé ne sera pas volatil à partir de plans d'eau ou de sols humides. L'ampleur du K_{OW} pour l'acétamipride indique qu'il n'y a pas de potentiel de bioaccumulation. La pK_a indique une mobilité potentielle du composé dans le sol. Le spectre d'absorption dans l'UV et dans le visible indique que la phototransformation de l'acétamipride n'est pas probable à des longueurs d'onde de lumière pertinentes pour l'environnement.

L'acétamipride n'est pas hydrolysé dans des solutions de pH 4, 5 et 7 à toutes les températures, ainsi que dans une solution de pH 9 à 22 °C. Le composé est toutefois hydrolysé à des températures élevées (35 °C et 45 °C) dans une solution de pH 9. Les deux principaux produits de transformation de l'hydrolyse, le IM-1-3 et le IM-1-4, se sont formés dans la solution de pH 9. Cela montre que, pour une vaste gamme de pH et de températures ayant une pertinence environnementale, l'acétamipride n'est pas sujet à l'hydrolyse. Le taux de phototransformation de l'acétamipride dans le sol était moindre que celui obtenu pour les contrôles à la noirceur et l'on a estimé que l'étude n'était pas scientifiquement valide. La transformation abiotique ne sera pas une voie de transformation importante de l'acétamipride dans l'environnement.

Les études de biotransformation de l'acétamipride dans trois sols du Royaume-Uni (R.-U.) (un loam, un loam sableux et un limon argileux) et un sol de la Suisse (loam sableux) en conditions aérobies à 20 °C ont donné des valeurs de demi-vie se situant entre près de un jour et huit jours, avec la formation de plusieurs importants produits de transformation : le IM-1-4, le IM-1-5 et le IC-0. En conditions aérobies, à 10 °C, la demi-vie de l'acétamipride dans un loam sableux du R.-U. était d'environ sept jours, avec formation d'un principal produit de transformation, le IM-1-4. Bien que l'on n'ait pas étudié la biotransformation des principaux produits de transformation (IM-1-4 et IM-1-5), la demi-vie de IC-0 dans les trois types de sols provenant du R-.U, variait entre 3,5 et 6,5 jours avec la formation de plusieurs produits de transformation mineurs. Ces résultats montrent que l'acétamipride ne sera pas rémanent dans le sol, d'après le système de classification de Goring *et al.* (1975). Le demandeur n'a pas étudié la biotransformation de l'acétamipride dans le sol dans des conditions anaérobies. Cependant, d'après les résultats de l'étude de biotransformation dans les systèmes aquatiques anaérobies, l'acétamipride sera rémanent en conditions anaérobies.

Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} obtenues pour l'acétamipride dans quatre types de sols (loam sableux I, loam sableux II, loam limoneux et argile) et un sédiment provenant d'un étang (loam sableux) variaient de 0,34 à 4,1 mL/g et de 157 à 298 mL/g, respectivement. Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} pour le produit de transformation IM-1-4 dans ces quatre sols et le sédiment variaient de 0,38 à 22 mL/g et de 153 à 1 841 mL/g, respectivement. Les valeurs d'adsorption K_d et K_{co} du produit de transformation IC-0 dans les quatre types de sol et le sédiment variaient de < 1 à 2,4 mL/g et 34 à 177 mL/g, respectivement. Ces résultats indiquent que l'acétamipride, d'après les valeurs de K_{co}, aura une mobilité modérée dans le sol. Selon les valeurs d'adsorption K_{co}, le IM-1-4 aura une mobilité de faible à modérée dans le sol tandis que le IC-0 sera de très mobile à moyennement mobile. D'après les valeurs de la pression de vapeur et de la constante de la loi d'Henry, la volatilisation ne sera probablement pas une voie de dissipation de l'acétamipride.

Les résultats des études sur le terrain (en champ) effectuées au Canada, en ce qui a trait à la dissipation et l'accumulation, indiquent que l'acétamipride a une persistance de nulle à légère dans le sol, avec des valeurs de temps de dissipation (TD_{50}) allant de 5,2 à 17,8 jours. D'après ces résultats, on ne prévoit pas d'effet résiduel important lors de la saison suivante. On a noté une tendance de diminution des concentrations des principaux produits de transformation de l'acétamipride à la fin de l'étude, soit le IM-1-4, le IC-0 et le IM-1-2, à tous les sites sauf au Manitoba où les concentrations de IM-1-4 ont augmenté et où l'on a détecté (en une occasion) de l'IC-0 à la fin de l'étude. On n'a observé aucun signe de lessivage de l'acétamipride ou de ses principaux produits de transformation à travers les couches de sol. Les études de dissipation en champ menées aux États-Unis (États de Washington, Floride, New York, Californie et New Jersey) ont indiqué des valeurs de TD_{50} allant de 2,8 à 14,1 jours. L'acétamipride et ses principaux produits de transformation n'ont pas été détectés sous la couche supérieure de sol (de 0 à 15 cm), à l'exception d'une seule détection de IC-0 dans un site en Californie. Toutefois, les études canadiennes et américaines sont classées comme complémentaires en raison de certaines lacunes.

5.8 Sommaire sur le devenir et le comportement en milieu aquatique

L'acétamipride n'est pas hydrolisé dans des solutions de pH 4, 5, et 7, à toutes les températures, et dans une solution de pH 9 à 22 °C. Le composé est toutefois hydrolysé à des températures élevées (35 °C et 45 °C) dans une solution de pH 9. À tous les pH et toutes les températures, le IM-1-3- et le IM-1-4- sont les deux principaux produits de transformation formés. Cela montre que, pour une vaste gamme de pH et de températures ayant une pertinence environnementale, l'acétamipride n'est pas sujet à l'hydrolyse. L'hydrolyse ne sera donc pas une voie de transformation importante de l'acétamipride dans les milieux aquatiques.

Les résultats de l'étude de la phototransformation dans une solution aqueuse de pH 7 fixent à 34 jours la demi-vie de l'acétamipride. Il s'est formé un principal produit de phototransformation dans l'eau, le UK1 (aussi connu sous l'appellation IB-1-1). Le IM-1-4, un des principaux produits de transformation hydrolytique de l'acétamipride, a subi une légère phototransformation dans la solution aqueuse. La transformation abiotique peut être une voie mineure de transformation importante dans la zone euphotique de l'eau claire naturelle.

Les résultats des études de biotransformation évaluent à 30 jours la demi-vie de l'acétamipride dans un système d'eau et de sédiment aérobies à 25 °C, avec la formation de trois principaux produits de transformation : le IM-1-4, le IC-0 et le IM-1-2. Dans un système d'eau et de sédiments anaérobies, à 25 °C, la demi-vie de l'acétamipride est de 365 jours et le IM-1-4 est le principal produit de transformation. Ces résultats indiquent que l'acétamipride sera légèrement rémanent dans les systèmes aquatiques aérobies et rémanent dans les systèmes aquatiques anaérobies. D'après les valeurs K_{co}, le potentiel de partage de l'acétamipride dans les sédiments est modéré.

Le demandeur n'a pas soumis d'étude sur la bioaccumulation de l'acétamipride dans le poisson. Cependant, compte tenu de l'ampleur du K_{ow}, on ne prévoit pas la bioaccumulation d'acétamipride dans les organismes.

5.9 Concentrations prévues dans l'environnement

Dans cet examen, on a estimé les concentrations d'acétamipride dans divers milieux environnementaux d'après les calculs basés sur des scénarios d'exposition maximale. On a supposé, qu'en fonction des doses prescrites sur l'étiquette de l'insecticide Assail Brand 70 WP examinée par la Division de l'évaluation de l'efficacité et de la pérennité des produits (DEEP), on avait procédé à un maximum de quatre applications par saison de culture au taux maximum de 168 g m. a./ha. à un intervalle de 9 jours.

5.9.1 Sol

En supposant une masse volumique apparente de 1,5 g/cm^3, une profondeur de sol de 15 cm et un scénario dans lequel le produit est appliqué au sol nu, la concentration prévue dans l'environnement (CPE) des résidus dans le sol serait de 0,19 mg m. a./kg de sol.

5.9.2 Systèmes aquatiques

En supposant la densité de l'eau à 1,0 g/mL, une profondeur de 30 cm et un scénario dans lequel le produit serait déporté sur la surface du plan d'eau, la CPE dans l'eau serait de 0,16 mg m. a./L d'eau.

Le tableau 3 présente les résultats des CPE de niveau I dans l'eau potable pour l'acétamipride dans la nappe d'eau souterraine (calculée à l'aide du modèle LEACHM) et dans l'eau de surface (calculée au moyen du modèle PRZM/EXAM et présentée dans l'Annexe V).

5.9.3 Végétaux et autres denrées alimentaires

Le demandeur n'a pas soumis de données sur les concentrations d'acétamipride sur les cultures immédiatement après l'application. Par conséquent, les concentrations de résidus sur les végétaux ont été estimées à l'aide d'un nomogramme mis au point par l'EPA, à partir des données de Hoerger et Kenaga (1972), modifiées par Fletcher *et al.* (1994), pour l'évaluation des risques écologiques (Urban et Cook, 1986) (annexe V, tableau 4). On a également calculé la conversion de poids frais à poids sec.

6.0 Effets sur les espèces non visées

6.1 Effets sur les organismes terrestres

L'ARLA a jugé inacceptable l'étude de 14 jours sur la toxicité aiguë chez le lombric, *Eisenia foetida*, car elle n'était pas conforme aux lignes directrices. Pour les essais de toxicité aiguë par contact chez l'abeille, *Apis mellifera*, la concentration létale à 50 % (CL_{50}) et la concentration sans effet nocif observé (CSENO) de l'acétamipride étaient de 8,09 µg m. a./abeille et de 6,25 µg m. a./abeille, respectivement. Pour la toxicité orale aiguë chez *A. mellifera*, la dose létale à 50 % (DL_{50}) et la concentration sans effet observé (CSEO) de l'acétamipride étaient de 14,5 µg m. a./abeille et de 1,38 µg m. a./abeille, respectivement. L'acétamipride est donc classé comme modérément toxique pour l'abeille domestique, d'après les critères de Atkins *et al.* (1981).

Pour l'essai de 14 jours sur la toxicité orale aiguë (chez le canard colvert, *Anas platyrhynchos*), la DL_{50} et la CSEO de l'acétamipride étaient de 84 mg m. a./kg m. c. et de < 43 mg m. a./kg m. c., respectivement. L'ARLA a classé l'étude de toxicité alimentaire subaiguë (de cinq jours) chez *A. platyrhynchos* comme complémentaire, car elle ne satisfait pas aux exigences prescrites pour une étude de toxicité alimentaire subaiguë chez le canard colvert. L'étude de toxicité alimentaire subaiguë (cinq jours) chez le colin de Virginie (*Colinus virginianus*) est également considérée comme complémentaire en raison de certaines lacunes de l'étude. L'étude de toxicité pour la reproduction sur une génération de *C. virginianus* est considérée comme complémentaire et ne répond pas aux exigences pour une telle étude. La CSENO et le plus faible effet observable de la concentration (PFEOC) d'acétamipride sur la reproduction de *A. platyrhynchus* étaient toutefois de 250 mg m. a./kg d'aliments (régime alimentaire) et de 500 mg m. a./kg d'aliments (régime alimentaire), respectivement. D'après les résultats des études de toxicité, l'acétamipride est classé comme modérément toxique pour le canard colvert, sur une base de toxicité aiguë, conformément au système de classification de l'EPA.

La CL_{50} et la CSENO du produit de transformation IM-1-4 (étude de cinq jours sur la toxicité aiguë par voie alimentaire chez *A. platyrhynchos*) étaient de > 5 000 mg m. a./kg d'aliments (régime alimentaire) et 500 mg m. a./kg d'aliments, respectivement. D'après les résultats des études de toxicité, le produit de transformation IM-1-4 est classé comme étant pratiquement non toxique pour le canard colvert dans le régime alimentaire, conformément au système de classification de l'EPA.

L'acétamipride s'est avéré très toxique pour les rats lors de l'administration d'une dose unique par voie orale (DL_{50} = 146 mg/kg m. c.). Les symptômes cliniques chez les rats ayant reçu cette dose incluaient notamment une position recroquevillée, des tremblements, une sensibilité réduite, une position couchée, de l'incontinence urinaire et de l'ataxie. Par voie cutanée, l'acétamipride s'est révélé de faible toxicité pour les rats (DL_{50} > 2 000 mg/kg m. c.). Les animaux testés ne démontraient pas de signes cliniques de toxicité et l'autopsie n'a rien révélé d'anormal. L'acétamipride était légèrement toxique pour les rats lorsqu'administré par les voies respiratoires (CL_{50} > 1,15 mg/L). Les symptômes cliniques incluaient notamment des tremblements de tout le corps, des taches brunes autour des yeux, une perte du poil sur le corps, de la léthargie et des écoulements nasaux. L'acétamipride ne causait pas d'irritation cutanée chez le lapin et n'était pas un sensibilisateur de la peau chez le cobaye; la substance causait une irritation minime des yeux chez le lapin.

L'administration orale, répétée à court terme, de doses d'acétamipride chez les chiens Beagle a donné lieu à des prises de masse corporelle réduites, une diminution de la consommation alimentaire et une perte significative de poids ainsi qu'une légère diminution des masses du foie et des reins (dose sans effet nocif observé (DSENO) de 16,7 mg/kg m. c. par jour chez les mâles et de 19,1 mg/kg m. c. par jour chez les femelles). Les études portant sur le pouvoir oncogène de l'acétamipride chez les souris et les rats ont indiqué une augmentation de l'incidence de dilatation des cellules hépatiques, une vacuolisation des cellules hépatiques, une diminution des masses corporelles, une gain réduit de masse corporelle et des changements dans les masses des organes correspondant aux effets sur la masse corporelle (DSENO = 65,6 mg/kg m. c. par jour et de 7,1 mg/kg m. c. par jour, respectivement). On n'a cependant pas observé de signe d'oncogénicité. Dans une batterie de tests conformes sur la génotoxicité et le pouvoir mutagène, comme les tests de mutation inverse chez des bactéries (test de Ames), de mutation génique mammalienne et de cytogénétique mammalienne (test du micronoyau), l'acétamipride n'a pas montré de pouvoir génotoxique ou mutagène, mais l'étude d'aberration chromosomique a révélé une légère réponse positive sur les cellules de hamster chinois *in vitro*. L'acétamipride n'était pas neurotoxique pour les rats et non tératogène pour les rats et les lapins.

Dans une étude de reproduction multi-génération chez les rats (effets sur la grossesse et les fœtus), l'acétamipride a causé une perte de masse corporelle, une prise réduite de masse corporelle et une diminution de la consommation alimentaire, de moins grosses portées, une diminution de la viabilité et du sevrage des descendants de la F_2, une diminution des masses des portées et des masses individuelles des jeunes et un retard

dans l'ouverture des yeux et le dépliement de l'oreille (DSENO = 17,9 mg/kg m. c. par jour, pour les effets sur la reproduction). On a également observé un signe qualitatif de vulnérabilité des descendants.

Le demandeur a étudié l'effet de l'acétamipride sur l'émergence des plantules et la vigueur végétative des monocotylédones (maïs (*Zea mays*), avoine (*Avena sativa*), oignon (*Allium cepa*), ray-grass anglais (*Lolium perenne*)) et des dicotylédones (chou (*Brassica oleracea*), concombre (*Cucumis sativus*), laitue (*Lactuca sativa*), soja (*Glycine max*), tomate (*Lycopersicon esculentum*), navet (*Brassica rapa*)). En ce qui a trait à l'émergence des plantules, les oignons sont les monocotylédones qui s'avèrent les plus sensibles, avec une concentration efficace à 25 % (CE_{25}) de 257,8 g m. a./ha, et les concombres sont les dicotylédones les plus sensibles, avec une CE_{25} de 179,3 g m. a./ha. Quant à la vigueur végétative, le ray-grass anglais est l'espèce de monocotylédone la plus sensible avec une CE_{25} de 515,6 g m. a./ha et la laitue est l'espèce de dicotylédone la plus sensible avec une CE_{25} de 17,9 g m. a./ha.

6.2 Effets sur les organismes aquatiques

Organismes d'eau douce

On a jugé que l'étude aiguë de la concentration efficace à 50 % (CE_{50}) (48 heures) de l'acétamipride chez la daphnie (*Daphnia magna*) était incomplète et ne répondait pas aux critères de l'EPA. La CE_{50} chronique (étude de 21 jours) pour la même espèce était de 86 mg m. a./L. La CSENO correspondante pour *D. magna* était de 5 mg m. a./L. Les CE_{50} aiguës (48 heures) des produits de transformation IM-1-4, IM-1-2 et IC-0 chez *D. magna* étaient de 43,9 mg/L, > 99,8 mg/L et > 95,1 mg/L, respectivement. Les CSENO respectives pour *D. magna* étaient de 6,9 mg/L, 99,8 mg/L et 95,1 mg/L. D'après les résultats de ces études, les produits de transformation IM-1-4, IM-1-2 et IC-0 sont classés comme étant légèrement toxiques pour les daphnies, d'après le système de classification de l'EPA.

Les CL_{50} aiguës (96 heures) de l'acétamipride pour la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*) et le crapet arlequin (*Lepomis macrochirus*) étaient de > 100 et de > 119,3 mg m. a./L, respectivement. Les CSENO correspondantes de l'acétamipride pour ces espèces étaient de 35 et de < 11,8 mg m. a./L, respectivement. Les CL_{50} et CSENO chroniques (35 jours) de l'acétamipride pour les premiers stades de vie du vairon à grosse tête (*Pimephales promelas)* étaient de 95,8 et de19,2 mg m. a./L, respectivement. Les CL_{50} et PFEOC aiguës (96 heures) du produit de transformation IM-1-4 chez *O. mykiss* étaient de > 98,1 et 8,6 mg/L, respectivement. D'après les résultats des études de toxicité aiguë, l'acétamipride est classé comme étant pratiquement non toxique pour la truite arc-en-ciel et le crapet arlequin et le IM-1-4 est légèrement toxique pour la truite arc-en-ciel, d'après le système de classification de l'EPA.

La CE_{50} aiguë de l'acétamipride pour les algues *Selenastrum capricornutum*, *Anabaena flos-aquae* et la diatomée *Navicula pelliculosa* étaient de > 1,2 mg m. a./L, > 1,3 mg m. a./L et > 1,1 mg m. a./L, respectivement. Les CSENO respectives pour ces trois espèces

étaient de 1,2 mg m. a./L, 1,3 mg m. a./L et 1,1 mg m. a./L. Les CE_{50} et CSENO aiguës (14 jours) de l'acétamipride pour la lenticule mineure (*Lemna gibba*) étaient de > 1,0 mg m. a./L et 1,0 mg m. a./L, respectivement.

Organismes marins ou estuariens

La CL_{50} aiguë de l'acétamipride pour le mysidacé d'eau salée (*Mysidopsis bahia*) et la CE_{50} aiguë (96 heures) (pour la formation du coquillage) chez l'huître de l'est (*Crassostrea virginica*) étaient de 66 µg m. a./L et de 41 mg m. a./L, respectivement. Les CSENO respectives pour ces deux espèces étaient de 13 µg m. a./L et de < 14 mg m. a./L. La CSENO chronique (28 jours) pour *M. bahia* était de 2,5 µg m. a./L. La CL_{50} aiguë (96 heures) du produit de transformation IM-1-4 pour *M. bahia* était de 19 mg/L. D'après les résultats des études de toxicité, l'acétamipride est classé comme étant extrêmement toxique pour *M. bahia* et légèrement toxique pour *C. virginica*, sur une base aiguë, d'après le système de classification de l'EPA. Le produit de transformation IM-1-4 est classé comme étant légèrement toxique pour *M. bahia*, d'après le même système de classification.

Les CL_{50} et CSENO aiguës (96 heures) de l'acétamipride pour le mené tête-de-mouton (*Cyprinodon variegatus*) étaient de 100 mg m. a./L et de 55 mg m. a./L, respectivement. D'après les résultats de l'essai de toxicité aiguë, l'acétamipride est classé comme étant légèrement toxique pour *C. variegatus*, d'après le système de classification de l'EPA.

Les CE_{50} et CSENO aiguës de l'acétamipride pour une diatomée marine (*Skeletonema costatum*) étaient de > 1,0 mg m. a./L et de 1,0 mg m. a./L, respectivement.

6.3 Effets sur les méthodes biologiques de traitement des eaux usées

Sans objet.

6.4 Caractérisation du risque

6.4.1 Comportement dans l'environnement

L'acétamipride est légèrement rémanent en conditions aquatiques aérobies et rémanent en conditions aquatiques anaérobies. La substance est non-rémanente à légèrement rémanente dans le sol et, par conséquent, on ne prévoit pas de transfert de résidus à la saison suivante de culture. Le lessivage de l'acétamipride à travers les couches de sol est improbable. Toutefois, l'acétamipride a un potentiel de répartition dans les sédiments aquatiques. Les principales voies de transformation sont la biotransformation dans les milieux terrestres et aquatiques. On ne prévoit pas de volatilisation du produit des plans d'eau ou des surfaces de sols humides. La persistance et la mobilité des principaux produits de transformation IM-1-5 et IB-1-1 (UK-1) sont inconnues.

6.4.2 Organismes terrestres

Le demandeur a calculé le risque pour les organismes non visés à l'aide des valeurs de concentrations prévues dans l'environnement (CPE) de 0,19 mg m. a./kg dans une profondeur de sol de 15 cm et de 0,16 mg m. a./L dans une profondeur d'eau de 30 cm. Les valeurs de CPE dans les sources alimentaires de la faune, exprimées en mg m. a./kg de masse sèche (m. s.) d'aliments, sont présentées dans l'annexe V, tableau 4. Les marges de sécurité ont été calculées à l'aide de la CSENO ou d'une estimation de la CSENO équivalente à 1/10 de la CE_{50} ou de la CL_{50}, et de la CE_{25} pour les végétaux terrestres, pour l'espèce la plus sensible dans chaque groupe.

Invertébrés terrestres non visés
L'étude de toxicité aiguë de 14 jours chez le lombric (*Eisenia foetida*) a été jugé inacceptable et ne répondait pas aux exigences. Par conséquent, il n'est pas possible d'évaluer le risque que représente l'acétamipride pour les lombrics.

La CSENO pour la toxicité aigüe par contact chez l'abeille domestique (*Apis mellifera*) est de 6,25 µg m. a./abeille. L'acétamipride est classé comme étant modérément toxique pour les abeilles domestiques, d'après la classification de Atkins (1981). Le composé présentera donc un danger pour les abeilles domestiques exposées à la pulvérisation directe.

Végétaux terrestres
Selon l'étude de phytotoxicité de l'acétamipride à de multiples doses, la CE_{25} du résultat le plus sensible de vigueur végétative dans la laitue (masse végétale) était de 17,9 g m. a./ha et la CE_{25} du résultat le plus sensible d'émergence des plantules de concombre (longueur de la plantule) était de 179,3 g m. a./ha.

Ces résultats indiquent que l'acétamipride présentera un risque modéré pour ce qui est de la vigueur végétative (marge de sécurité (MS) = 0,1) mais un faible risque (MS = 1,06) pour l'émergence des plantules, chez des végétaux non visés, si l'exposition des végétaux en question provient de la dérive de pulvérisation.

Avifaune
Le résultat le plus sensible donne des effets nocifs pour la reproduction du canard colvert (*Anas platyrhynchos*), avec une CSENO de 250 mg m. a./kg d'aliments. L'étude de reproduction sur le colin de Virginie (*Colinus virginianus*) a été jugée inacceptable et ne répondait pas aux exigences. Par conséquent, il n'est pas possible d'évaluer le risque que présente l'acétamipride pour la reproduction du colin de Virginie.

Les oiseaux sauvages, comme le canard colvert, pourraient être exposés à des résidus d'acétamipride provenant de la dérive de la pulvérisation ou de la consommation des végétaux traités ou d'une proie contaminée. Le régime alimentaire du canard colvert peut se composer d'environ 10 % de gros insectes ou d'escargots, 10 % de végétaux à feuilles et de 80 % de grains (EPA 1993). Comme les CPE de l'acétamipride dans de gros

insectes, des végétaux à feuilles et des grains sont respectivement de 14,48; 527,78 et 14,48 mg m. a./kg m. s. (annexe V, tableau 4), l'ingestion estimée d'acétamipride pour le canard colvert, par le biais d'aliments contaminés, peut être calculée comme suit :

$$(0,10 \times 14,48) + (0,10 \times 527,78) + (0,80 \times 14,48) = 65,81 \text{ mg m. a./kg m. s.}$$

Le canard colvert (poids vif de 1,2 kg) consomme quotidiennement l'équivalent de 4,17 % de sa masse corporelle (Urban et Cook, 1986). Par conséquent, l'oiseau ingérerait une dose de :

$$(0,041 \times 1\,200) \times 65,81 \div 1000 = 3,23 \text{ mg m. a./j équivalente à :}$$
$$(1\,000 \div 1\,200) \times 3,23 = \mathbf{2,7} \text{ mg m. a./kg m. s./j}$$

Cette valeur est inférieure à la CSENO pour le canard colvert (convertie à 10,42 mg m. a./kg m. s./j), à laquelle il n'y avait pas d'effet nocif sur la reproduction des oiseaux testés. On s'attend donc à ce que l'acétamipride ne pose pas de risque pour le canard colvert (MS = 3,86) en ce qui a trait aux effets sur la reproduction.

Mammifères sauvages

La voie la plus probable d'exposition des mammifères sauvages à l'acétamipride est par le biais de la consommation de proies ou de végétaux contaminés par suite d'applications de l'insecticide en question. En supposant que l'on trouve une LMR de 302,54 mg m. a./kg dans les herbes courtes (en se basant sur la masse sèche) et de 84,65 mg m. a./kg dans les petits insectes (m. s.), il est possible d'estimer les taux immédiatement après l'application, selon plusieurs scénarios d'exposition maximale. Par exemple, le lapin à queue blanche, *Sylvilagus floridanus* (poids vif de 1,3 kg), qui consommerait des herbes courtes à un taux de 4,4 % de sa masse corporelle par jour (Dalke et Sime, 1941; Banfield, 1974), ingérerait 57,2 g d'aliments par jour et acquerrait une dose de 13,31 mg m. a./kg m. c./j. La musaraigne cendrée, *Sorex cinereus* (poids vif de 4 g), qui consommerait de 25 à 75 % de sa masse corporelle par jour sous forme de petits insectes contaminés (Banfield, 1974) ingérerait de un à trois grammes d'aliments par jour et acquerrait ainsi une dose de 21,16 à 63,48 mg m. a./kg m. c./j. Le campagnol des champs, *Microtus pennsylvanicus* (poids vif de 3,5 g), qui consommerait de 15 à 24 % de sa masse corporelle par jour sous forme d'herbes (Peterson, 1966), ingérerait de 0,52 à 0,84 g d'aliments/j et acquerrait une dose de 44,92 à 72,61 mg m. a./kg m. c./j.

Les doses estimées d'exposition sont inférieures aux DL_{50} de toute étude de toxicité aiguë, mais elles excèdent les CSEO de certaines des études de toxicité chronique ou subchronique. Les résultats de certaines de ces études surestiment largement les effets possibles sur le terrain. L'utilisation proposée de l'acétamipride devrait donner lieu à une exposition limitée des mammifères sauvages au produit et, par conséquent, on ne prévoit pas que cela constitue un risque appréciable pour ces animaux.

6.4.3 Organismes aquatiques

Invertébrés d'eau douce non visés
C'est la daphnie, *Daphnia magna*, qui est la plus sensible aux effets chroniques de l'acétamipride, avec une CSENO de 5 mg m. a./L. Puisque la CPE de l'acétamipride dans l'eau est de 0,16 mg m. a./L, le composé ne pose pas de risque aux invertébrés aquatiques comme la daphnie (MS = 31,2).

Invertébrés marins ou estuariens
C'est le mysidacé *Mysidopsis bahia*, qui est le plus sensible aux effets chroniques de l'acétamipride, avec une CSENO de 2,5 µg m. a./L. Puisque la CPE de l'acétamipride dans l'eau est de 160 µg m. a./L, le composé présente un risque élevé (MS = 0,015) pour les invertébrés marins ou estuariens comme le mysidacé, en l'absence de mesure d'atténuation.

Poissons
C'est le crapet arlequin, *Lepomis macrochirus*, qui est le plus sensible aux effets aigus de l'acétamipride, avec une CSENO de 11,8 mg m. a./L. Puisque la CPE de l'acétamipride dans l'eau est de 0,16 mg m. a./L, le composé ne présente pas de risque (MS = 73,7) pour les poissons.

Algues et végétaux aquatiques
C'est la diatomée d'eau douce, *Navicula pelliculosa*, qui est la plus sensible aux effets aigus de l'acétamipride, avec une CSENO de 1,1 mg m. a./L. Puisque la CPE de l'acétamipride dans l'eau est de 0,16 mg m. a./L, le composé ne présente pas de risque (MS = 6,8) pour les organismes aquatiques comme les diatomées d'eau douce.

6.5 Atténuation du risque

L'acétamipride est légèrement rémanent en conditions aquatiques aérobies et rémanent en conditions aquatiques anaérobies. Le composé varie de non-rémanent à légèrement rémanent dans le sol et, par conséquent, on ne prévoit pas d'effet résiduel à la saison suivante de culture. Le lessivage de l'acétamipride à travers les couches de sol est improbable. Toutefois, l'acétamipride a un potentiel de répartition dans les sédiments aquatiques. Les principales voies de transformation sont la biotransformation dans les milieux terrestres et aquatiques. On ne prévoit pas de volatilisation du produit des plans d'eau ou des surfaces de sols humides. La persistance et la mobilité du principal produit de transformation, le IM-1-5, est inconnue.

L'acétamipride présente un risque élevé pour les invertébrés marins et estuariens, comme la mysis, et un risque modéré pour les végétaux terrestres. L'acétamipride est toxique pour les abeilles domestiques directement exposées au traitement.

On peut atténuer le risque pour les organismes marins et estuariens et les végétaux terrestres en observant des zones tampon terrestres et aquatiques. On peut diminuer le risque pour les abeilles domestiques en inscrivant sur les étiquettes des produits des avertissements de précaution et de contre-indication s'il y a des abeilles à l'œuvre dans les secteurs à traiter.

Mesures d'atténuation

Ne pas appliquer directement sur l'eau. Ne pas contaminer l'eau utilisée à des fins d'irrigation ou domestiques. Ne pas contaminez les milieux aquatiques tels que les marécages, coulées, étangs, cuvettes des Prairies, lacs, rivières, ruisseaux, réservoirs et autres zones humides ou les milieux terrestres tels que les brise-vent, terrains boisés, haies, pâturages, parcours naturels et bordures végétales lors du nettoyage et du rinçage de l'équipement de pulvérisation ou des contenants. La pulvérisation hors cible ou la dérive vers ces milieux sensibles devraient être évitées.

Il faudra établir une zone tampon de **20 m** pour l'application à l'aide d'une rampe d'aspersion au sol et une zone tampon de **30 m** pour l'application par pulvérisateur à jet porté en viticulture entre l'extrémité de la dernière bande de pulvérisation et la limite des milieux aquatiques comme les marécages, coulées, étangs, cuvettes des Prairies, lacs, rivières, ruisseaux, réservoirs et autres zones humides.

Il faudra établir une zone tampon de **2 m** pour l'application à l'aide d'une rampe d'aspersion au sol et une zone tampon de **10 m** pour l'application par pulvérisateur à jet porté en viticulture entre l'extrémité de la dernière bande de pulvérisation et le bord des habitats terrestres tels que les brise-vent, terrains boisés, haies, pâturages, parcours naturels et bordures végétales.

Lors d'une application au sol, évitez de faire l'épandage pendant une période de calme plat ou lorsque les vents soufflent en rafales.

Lors d'une application par pulvérisateur à jet porté en viticulture, éviter de pulvériser au-dessus des arbres/vignes et fermer les buses pointées vers l'extérieur lorsque vous vous trouvez à la fin des rangs et hors des rangs. Éviter de faire l'épandage pendant une période de calme plat, lorsque les vents soufflent en rafales ou lorsque la vitesse du vent est supérieure à 16 km/h dans la zone d'application tel que mesuré hors de la zone du verger/vignoble du côté face au vent.

L'acétamipride est toxique pour les abeilles domestiques directement exposées à la pulvérisation. Ne pas appliquer lorsque les abeilles sont présentes dans le secteur à traiter.

7.0 Sommaire de l'efficacité

7.1 Efficacité

7.1.1 Utilisations prévues

Aventis CropScience Canada Co. a demandé l'homologation de deux préparations commerciales à usage commercial et d'une préparation commerciale à usage domestique renfermant une nouvelle matière active (m. a.), l'acétamipride. Les produits à usage commercial ont une teneur de m. a. de 70 % en fonction du poids, alors que la teneur du produit à usage domestique n'est que de 0,006 % du poids. Les paragraphes qui suivent décrivent les utilisations prévues des trois produits.

L'insecticide **Assail Brand 70 WP (usage commercial) :** Ce produit est destiné à la lutte aux insectes nuisibles dans les cultures agricoles destinées à la consommation humaine. La CU proposée pour ce produit est la CU n° 14, cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine. La liste qui suit indique les allégations de l'étiquette ainsi que les taux d'application proposés :

Utilisations et taux d'application proposés – Insecticide Assail Brand 70 WP

Site de culture	Insectes nuisibles	Taux (g/ha)		Maximum saisonnier par site de culture		
		produit	m. a.	nombre d'application	produit (g/ha)	m. a. (g/ha)
Légumes-feuilles	Pucerons	56 – 120	39 – 84	5	600	420
Choux	Pucerons Mouche blanche	56 – 120 120	39 – 84 84	5	600	420
Tomates	Pucerons Doryphore de la pomme de terre Mouche blanche	56 – 120 40 – 120 120	39 – 84 28 – 84 84	4	480	336
Fruits à pépins	Pucerons Mineuse Cicadelles Pyrale de la pomme Psylles	120 – 160 120 – 160 120 – 160 120 – 240 67 – 240	84 – 112 84 – 112 84 – 112 84 – 168 47 – 168	4	960	672
Raisins	Cicadelles	80	56	2	160	112

L'insecticide **Chipco Brand Tristar 70 WSP (usage commercial) :** Ce produit est destiné à la lutte contre les insectes nuisibles dans les plantes non-vivrières cultivées en serre. Les catégories de sites d'utilisation (CU) proposées pour ce produit sont la CU n° 6 – plantes non-vivrières cultivées en serre et la CU n° 27 – plantes ornementales d'extérieur. La liste qui suit indique les allégations de l'étiquette ainsi que les taux d'application proposés :

Utilisations et taux d'application proposés – Insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP						
Site de culture	**Insectes nuisibles**	**Taux (par 1000 L de volume pulvérisé)**		**Maximum saisonnier par site de culture**		
		produit (sac)*	**m. a. (g)**	**nombre d'application**	**produit (sac/ha)***	**m. a. (g/ha)**
Plantes non-vivrières cultivées en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et plantes ornementales	Pucerons Mouche blanche Diprion du pin sylvestre Cicadelles Mineuse	3 – 10 3 – 10 3 – 10 3 – 10 3 – 10	34 – 112 56 – 112 56 – 112 56 – 112 90 – 168	2 (serre, ombrière, abri ombragé) ou 5 (extérieur)	55	616

[a] un sac contient 16 g du produit.

Insecticide Pristine Brand RTU (usage domestique) : Cette préparation PE (aucune dilution nécessaire) est destinée à la lutte contre les insectes nuisibles des cultures vivrières terrestres ainsi que des cultures ornementales à l'extérieur. Les CU proposées pour ce produit sont la CU n° 14 – cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine et la CU n° 27 – plantes ornementales d'extérieur. Les allégations d'étiquette proposées sont les suivantes :

Utilisations et taux d'application proposés – Insecticide Pristine Brand RTU		
Culture	**Insectes nuisibles**	**Nombre maximum d'applications par saison, par site de culture**
Légumes- feuilles	Pucerons	5
Choux	Pucerons, mouche blanche	5
Tomates	Pucerons, doryphore de la pomme de terre, mouche blanche	5
Fruits à pépins	Pucerons, cicadelles, mineuse	5
Fleurs extérieures, plantes ornementales	Pucerons, diprion du pin sylvestre, mineuse	5

7.1.2 Mode d'action

L'acétamipride est un insecticide à large spectre relevant d'une nouvelle classe de composés, les néonicotinoïdes. En théorie, les néonicotinoïdes viendraient s'interposer devant les récepteurs acétylcholine-nicotiniques du système nerveux de l'insecte, même si divers composés peuvent avoir différents sites d'attachement ou récepteurs. L'acétamipride se distingue, dans son mode d'action, des insecticides organophosphorés, des carbamates et des pyréthroïdes. La documentation sur l'acétamipride indique une activité systémique et translaminaire, agissant par contact et ingestion, même si l'on considère que son hydrophobicité (pénétration par la cuticule de l'insecte) est faible.

7.1.3 Cultures

Voir l'article 7.1.1.

7.1.4 Efficacité contre les insectes nuisibles

CU n° 14 : cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine

Pucerons (sur les tomates, les choux et les légumes-feuilles)
Le demandeur a présenté les résultats de 26 essais en champ, à petite échelle et à échelle commerciale, tenus dans plusieurs États américains et dans deux provinces canadiennes (le Québec et l'Ontario). L'étude vise à évaluer l'efficacité de divers taux d'acétamipride (39, 44, 49, 56, 84 g m. a./ha) dans la lutte contre les pucerons dans les légumes-fruits (comme les tomates), les légumes-feuilles (laitues, épinards) et les choux (brocolis, choux, choux-fleurs, bettes à carde, navets). Elle porte sur diverses espèces de pucerons, notamment le puceron du chou, le puceron vert du pêcher, le puceron des racines et des tiges maraîchères, le puceron du navet, le puceron de la pomme de terre et d'autres espèces de pucerons non précisées.

Les données soumises suffisent à l'évaluation de l'efficacité de deux formulations proposées d'acétamipride (70 WP et 0.006 % RTU) dans la lutte contre les pucerons des cultures de tomates, de légumes-feuilles et de choux. Les résultats de ces essais démontrent l'efficacité des insecticides Assail Brand 70 WP et Pristine Brand RTU pour lutter contre les pucerons des tomates, des choux et des légumes-feuilles. La dose de 56 g m. a. à l'hectare (m. a./ha) a donné des résultats peu différents de celle de 84 g m. a./ha, dans la lutte contre les pucerons. Aucune donnée n'a cependant été fournie pour justifier la nécessité d'une dose plus élevée que 56 g m. a./ha.

Même si les doses de 56 g m. a./ha ont semblé constamment plus efficaces que celles de 39 à 49 g m. a./ha, les données présentées n'indiquent pas de façon pertinente la plus faible dose efficace de m. a. nécessaire à la lutte contre les pucerons.

Conclusion : L'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre les pucerons des tomates, des choux et des légumes-feuilles est acceptable à raison d'un taux d'application de 39 à 60 g m. a. (de 56 à 86 g de produit par hectare – chiffre arrondi en fonction de 56 g m. a./ha) en ce qui concerne l'insecticide Assail Brand 70 WP. Le demandeur devra fournir d'autres données sur l'insecticide Assail Brand 70 WP pour établir la plus faible dose efficace pour cette utilisation. La même allégation proposée d'utilisation est pleinement soutenue en ce qui concerne l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE), compte tenu des données d'efficacité des formulations d'Assail et de Pristine.

Mouche blanche (sur les tomates et les choux)
Le demandeur a soumis les résultats de sept essais en champ et quatre essais en parcelle ou en serre, tenus dans plusieurs États des États-Unis, afin d'évaluer l'efficacité de deux formulations proposées d'acétamipride (les insecticides Assail Brand 70 WP et Pristine Brand RTU) dans la lutte à la mouche blanche sur les légumes-fruits (comme les tomates) et les choux (brocoli, choux, chou cavalier). Aucun essai ne concerne les légumes-feuilles.

En ce qui touche la formulation de l'insecticide Assail Brand 70 WP, la dose de 84 g m. a./ha d'acétamipride a constamment donné de meilleurs résultats que les doses inférieures de 44 et 49 g m. a./ha. À cette dose, le rendement de l'acétamipride est de même nature que celui de certains produits commerciaux conformes (esfenvalérate, perméthrine et imidaclopride) et meilleur que celui du chlorpyrifos. Même si la dose de 56 g m. a./ha a donné de bons résultats aussi bien sur les nymphes de mouche blanche que sur les adultes dans un des essais, cela ne constitue pas des données suffisantes pour établir la dose de 56 g m. a./ha comme la plus faible dose efficace.

Quant à la formulation PE de l'insecticide Pristine Brand RTU, les résultats des essais indiquent un très bon rendement de l'acétamipride à 0,006 % RTU dans la lutte contre les mouches blanches adultes (> 90 %) et nymphes (de 70 a 80 %) sur le brocoli et la tomate. Ces rendements étaient semblables aux produits PE (prêts à l'emploi) à base d'imidaclopride et de diazinon.

Conclusion : L'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre la mouche blanche dans les cultures de choux et de tomates est acceptable, à la dose de 84 g m. a./ha (120 g de produit par hectare), dans le cas de l'insecticide Assail Brand 70 WP. Il faudra davantage de données en ce qui concerne l'insecticide Assail Brand 70 WP pour établir la plus faible dose efficace à cet égard. Quant à l'allégation proposée d'utilisation de l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE), elle est pleinement soutenue en fonction des données d'efficacité des formulations Assail et Pristine.

Doryphore de la pomme de terre (sur les tomates)
Le demandeur a présenté les résultats de dix essais sur l'acétamipride, tenus de 1996 à 1999 dans trois provinces canadiennes (Manitoba, Ontario et Québec) et dans quatre

États du nord des États-Unis (Idaho, Massachusetts, New York et Oregon). Ces essais ont démontré l'efficacité des deux produits, Assail 70 WP et Pristine RTU, dans la lutte contre le DPT sur les tomates et les pommes de terre.

L'étude compare le rendement de l'acétamipride à diverses doses (14, 28, 39, 56, 84 g m. a./ha) à celui d'insecticides commerciaux étalons, y compris l'azinphos-methyl, l'imidaclopride ou la cyhalothrine lambda, et d'un groupe contrôle non traité. Des doses testées, celle de 56 g m. a./ha est le choix optimal dans la lutte aussi bien contre les petites que les grosses larves de DPT, immédiatement après le traitement et pour une période pouvant aller à 14 jours post-traitement (JPT). Les données fournies ne suffisent pas à une recommandation d'utilisation de dose accrue en présence de fortes populations de DPT, car le rendement n'est alors pas meilleur qu'avec une dose de 56 g m. a./ha. Rien ne permet d'appuyer la nécessité d'une gamme variée de doses pour optimiser la lutte selon la situation ou la densité de la population parasitaire.

De une à deux applications foliaires d'insecticide Assail Brand 70 WP, bien planifiées dans le temps, devraient suffire à une lutte adéquate contre le DPT. On limite l'utilisation d'un autre insecticide chloronicotinylique, l'imidaclopride, à deux applications foliaires par saison afin de mieux gérer la résistance du DPT au produit; cette limite vaut également pour l'acétamipride.

Conclusion : Les données sur l'efficacité soutiennent pleinement l'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre le DPT sur les tomates, aussi bien pour l'insecticide Pristine Brand RTU que pour l'insecticide Assail Brand WP, au taux de 56 g m. a. ou 80 g de produit/ha.

Pucerons sur les fruits à pépins

Le demandeur a soumis les résultats de six essais en champ, tenus en 1996 et en 1998, mesurant l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP dans la lutte contre les pucerons du pommier. Ces essais se sont déroulés dans les États suivants : Michigan (un essai), Pennsylvanie (deux essais), Virginie de l'Ouest (deux essais) et Washington (un essai). Les espèces ciblées étaient le puceron rose du pommier, le puceron vert du pommier et le puceron de la spirée. L'étude compare le rendement de l'acétamipride à celui du Provado (imidaclopride), un traitement insecticide commercial conforme. On y mesure l'efficacité en tenant compte de l'incidence de l'infestation (p. ex., le pourcentage des feuilles ou des terminaisons infestées) et (ou), selon, de la gravité de l'infestation (nombre de pucerons par feuille ou terminaison, parmi les plus infestées).

Les données soumises suffisent à l'évaluation de l'efficacité de l'acétamipride dans la lutte contre les pucerons des fruits à pépins. Dans les essais portant sur le puceron rose du pommier, l'acétamipride appliqué en dose de 56 g m. a./ha a permis de réduire considérablement les populations de pucerons, rendement aussi favorable à cet égard qu'une dose supérieure et que la dose du traitement conforme d'imidaclopride. Dans un des essais concernant le puceron de la spirée, le traitement à 56 g m. a./ha a largement réduit la population de pucerons, comparativement aux échantillons non traités, mais n'a

pas connu un rendement comparable aux traitements à des taux supérieurs ni au traitement conforme avec de l'imidaclopride. Dans aucun des essais, la dose de 112 g m. a./ha ne s'est révélée plus rentable que celle de 84 g m. a./ha. Par conséquent, les résultats présentés ne démontrent pas la nécessité de doses supérieures à 84 g m. a./ha. À moins que le demandeur fournisse d'autres données d'efficacité justifiant des doses supérieures, le taux maximum recommandé à inscrire sur l'étiquette dans la lutte contre les pucerons devrait être limité à 84 g m. a./ha, la dose maximale étant recommandée pour la lutte contre les populations les plus denses. Étant donné que la plus faible dose testée, 56 m. a./ha, fonctionne tout aussi bien dans la plupart des essais que les doses supérieures, il est impossible de déterminer la plus faible dose efficace en fonction des données soumises.

Conclusion : L'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre les pucerons des fruits à pépins est acceptable dans le cas de l'insecticide Assail Brand 70 WP aux doses de 56 et 84 g m. a./ha, la dose la plus élevée visant la lutte contre des populations à forte densité. Le demandeur devra fournir d'autres données pour établir la plus faible dose efficace de l'insecticide Assail Brand 70 WP, pour cette utilisation. La même allégation d'utilisation est pleinement soutenue dans le cas de l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE), compte tenu des données d'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP.

Mineuse (sur les fruits à pépins)

Le demandeur a fourni les résultats de 14 essais en champ, tenus de 1996 à 1999, évaluant l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP dans la lutte contre les mineuses sur les pommiers. Les essais ont été tenus en Ontario (un essai), au Michigan (un essai), dans l'État de New York (deux essais), celui de Washington (six essais), en Pennsylvanie (trois essais) et en Virginie de l'Ouest (un essai). Les essais dans l'État de Washington portaient sur la livrée de l'Ouest; tous les autres essais portaient sur la mineuse marbrée. L'étude compare le rendement de l'acétamipride avec celui d'un traitement insecticide commercial conforme, soit le Guthion (azinphos-méthyl) ou le Provado (imidaclopride). On y évalue l'efficacité en comparant les niveaux de dommages foliaires des parcelles traitées à ceux des parcelles non traitées.

Les résultats présentés montrent que l'acétamipride est très efficace aussi bien contre la livrée de l'Ouest que contre la mineuse marbrée, à des doses de 56 à 168 g m. a./ha. Ces traitements ont permis des réductions du nombre de galeries dans une proportion moyenne de 91,5, 91,6, 88,3, 96,8 et 71,7 % par opposition aux parcelles non traitées, à des doses respectives de 56, 85, 120, 140 et 168 g m. a./ha. Du point de vue statistique, il n'y avait pas de différence de rendement entre les diverses doses d'acétamipride ou du produit commercial conforme (imidacloprid), dans les tests comparant directement le rendement de ces traitements. Compte tenu des données soumises, la dose d'acétamipride dans la lutte contre la mineuse devrait être limitée à 56 g m. a./ha.

Conclusion : L'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre la mineuse des fruits à pépins est acceptable à la dose de 56 g m. a./ha dans le cas de l'insecticide Assail Brand 70 WP. Le demandeur devra fournir des données additionnelles pour établir la plus faible dose efficace de l'insecticide Assail Brand 70 WP, pour cette utilisation. La même allégation d'utilisation est pleinement soutenue dans le cas de l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE), compte tenu des données d'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP.

Cicadelles (sur les fruits à pépins)
Le demandeur a soumis les résultats de neuf essais en champ, tenus de 1996 à 1998, évaluant l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP dans la lutte contre la cicadelle blanche du pommier. Ces essais se sont déroulés dans les États du Michigan (un essai), de New York (un essai), de Washington (six essais) et de Pennsylvanie (un essai). L'étude compare le rendement de l'acétamipride avec celui d'un traitement insecticide commercial conforme (imidaclopride) et on y évalue l'efficacité en prenant note du nombre de cicadelles par feuille ou par terminaison, ou en évaluant visuellement les dommages aux feuilles causés par les cicadelles.

Les données soumises suffisent à l'évaluation de l'efficacité de l'acétamipride dans la lutte contre la cicadelle blanche du pommier sur les fruits à pépins. Ces traitements ont respectivement diminué les dommages ou, selon, les populations de cicadelles, dans une proportion moyenne de 73,8, 92,3, 98,5 et 100 % par opposition aux parcelles non traitées, à des taux d'application d'acétamipride de 56, 84, 112 et 168 g m. a./ha. Étant donné les différences entre les protocoles expérimentaux et les densités de populations de cicadelles à l'étude (p. ex., ce ne sont pas tous les essais qui vérifiaient toutes les doses d'emploi de l'acétamipride), les pourcentages moyens ne permettent pas, à eux seuls, de fournir une évaluation suffisante du rendement relatif des diverses doses d'acétamipride en comparaison avec les parcelles non traitées ou avec celles traitées avec l'insecticide commercial conforme. D'un point de vue statistique, il n'y avait aucune différence entre le rendement des diverses doses d'acétamipride à l'essai et le produit commercial conforme (imidaclopride) dans les essais comparant directement le rendement de ces traitements. Par conséquent, à moins que le demandeur puisse fournir des données additionnelles sur l'efficacité du produit pour justifier des doses supérieures, la dose à inscrire sur l'étiquette, dans la lutte contre les cicadelles, devrait être limitée à 56 g m. a./ha.

La cicadelle blanche du pommier est la seule espèce de cicadelle pour laquelle le demandeur a fourni des données, en ce qui touche les pommes. Même si aucune donnée ne concerne d'autres espèces de cicadelles sur les pommes (p. ex., la cicadelle de la pomme de terre), les résultats d'études visant les cicadelles dans d'autres cultures (p. ex., la cicadelle du raisin, la cicadelle panachée, la cicadelle de Virginie sur les raisins) laissent croire que l'acétamipride est aussi efficace contre d'autres espèces de cicadelles. Par conséquent, le terme général « cicadelles » est acceptable sur l'étiquette en ce qui touche les pommes.

Conclusion : Les données d'efficacité soutiennent pleinement l'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre les cicadelles sur les fruits à pépins, à la dose de 56 g m. a./ha pour l'insecticide Assail Brand 70 WP. La même allégation d'utilisation est pleinement appuyée pour l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE), compte tenu des données sur l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP.

La pyrale de la pomme (sur les fruits à pépins)

Le demandeur a présenté les résultats de 16 essais en champ, tenus de 1996 à 1999, évaluant l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP dans la lutte contre la pyrale de la pomme sur les pommes. Les essais se sont déroulés en Ontario (deux essais), en Nouvelle-Écosse (un essai) et dans les États de l'Ohio (un essai), du Michigan (un essai), de New York (un essai), de Washington (neuf essais) et de Pennsylvanie (un essai). L'étude compare le rendement de l'acétamipride avec celui d'un traitement insecticide commercial conforme dans la lutte contre la pyrale de la pomme (surtout de l'azinphos-méthyl). Les traitements sont prévus tout particulièrement pendant la période idéale de lutte contre la pyrale de la pomme, en fonction des résultats des pièges à phéromone et de l'utilisation de modèles de degrés-jours pour prévoir le développement de cet insecte. L'évaluation d'efficacité repose sur le registre des dommages aux fruits causés par la pyrale de la pomme, après le traitement. L'évaluation des dommages causés s'est faite après la première et (ou) la deuxième génération des pyrales de la pomme.

Respectivement, les dommages causés aux fruits par la pyrale ont diminué en moyenne de 67,8; 69,5; 74,9; 87,3; 77,5 et 78,5 %, après le traitement à l'acétamipride, à des doses de 47, 84, 112, 120 et 140 g m. a./ha, par opposition aux parcelles non traitées. Cependant, étant donné la différence entre les protocoles expérimentaux et les densités de populations de pyrale de la pomme à l'étude (ce ne sont pas tous les essais qui vérifiaient toutes les doses d'emploi de l'acétamipride), les pourcentages moyens de répression ne permettent pas, à eux seuls, de fournir une évaluation suffisante du rendement relatif des diverses doses d'acétamipride, en comparaison avec les parcelles non traitées ou avec celles traitées avec l'insecticide commercial conforme. Même si toutes les doses utilisées ont réduit les dommages de la pyrale de la pomme, par opposition avec les parcelles non traitées, les doses de moins de 120 g m. a./ha n'ont pas connu un rendement uniforme, du moins pas aussi régulier que le traitement commercial aux organophosphorés pour la pyrale de la pomme (de l'azinphos-méthyl) dans tous les essais sur des populations de pyrales de très grande densité. Les traitements d'acétamipride, à une dose allant de 140 à 168 g, ont fourni des rendements comparables à ceux obtenus avec le traitement commercial conforme et ce, pour la plupart des essais. Par conséquent, les études présentées viennent appuyer les doses proposées de 84 à 168 g m. a./ha. Le taux de 84 g m. a./ha devrait constituer la norme d'application inscrite sur l'étiquette d'acétamipride pour la lutte contre la pyrale de la pomme. Le taux de 168 g m. a./ha ne devrait être recommandé qu'en fonction de très fortes populations de la pyrale.

Conclusion : Les données d'efficacité soutiennent pleinement l'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre la pyrale de la pomme sur les fruits à pépins, aux taux proposés de 84 à 168 g m. a./ha pour l'insecticide Assail Brand 70 WP, le taux supérieur étant recommandé pour la lutte contre des populations denses.

Psylle du poirier (sur les fruits à pépins)

Le demandeur a soumis les résultats de quatre essais en champ, tenus en 1999, évaluant l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP dans la lutte contre la psylle du poirier sur les poires. Ces essais se sont déroulés en Ontario (deux essais), au Michigan (un essai) et dans l'État de Washington (un essai). L'étude compare le rendement de l'acétamipride avec celui d'un traitement insecticide commercial conforme, soit l'Agri-Mek (abamectine) ou le Mitac (amitraz). La mesure de l'efficacité consiste dans la comparaison du nombre de nymphes dénombrées par groupe de feuilles dans les parcelles traitées à celui des parcelles non traitées.

Les données fournies suffisent à appuyer l'allégation proposée d'utilisation de l'acétamipride dans la lutte contre la psylle du poirier sur les poires. Même si toutes les doses d'acétamipride essayées (de 47 à 168 g m. a./ha) semblent donner un abattement suffisant du nombre des nymphes de trois à sept jours après l'application (réduction de 68 à 100 %), dans certains essais, les doses les plus élevées (respectivement de 112 et de 168 g m. a./ha) semblaient fournir un contrôle résiduel étendu. Dans un des essais, seule la dose de 168 g m. a./ha a permis la réduction du nombre des nymphes, par comparaison avec une parcelle non traitée, 14 jours après l'application. Sur le plan statistique, le rendement des doses de 112 et de 168 g m. a./ha a égalé les traitements conformes d'abamectine ou d'amitraz. À des doses inférieures (47 à 85 g m. a./ha), le rendement de l'acétamipride ne pouvait égaler celui des traitements étalons (p. ex., trois semaines après le traitement).

Les études soumises semblent appuyer la dose proposée (de 47 à 168 g m. a./ha) dans la lutte contre la psylle du poirier, mais les données n'établissent pas dans quelles conditions recourir aux doses supérieures. L'allégation proposée recommande l'application de la dose supérieure si le besoin s'en fait sentir. Cependant, les données soumises ne corroborent pas cette recommandation. Dans l'essai où la dose de 168 g m. a./ha semble donner un meilleur rendement que les doses inférieures, la densité des nymphes n'était pas très élevée, en tout cas pas plus élevée que celle des autres essais présentés.

Conclusion : Nous acceptons l'allégation proposée d'utilisation de l'insecticide Assail Brand 70 WP dans la lutte contre la psylle du poirier, aux doses proposées de 47 à 168 g m. a./ha, la dose la plus élevée étant recommandée dans la lutte contre des populations denses. Le demandeur devra soumettre d'autres données pour confirmer le besoin et les critères liés à l'utilisation de la dose supérieure inscrite sur l'étiquette (soit de 168 g m. a./ha).

Cicadelles (sur les raisins)
Le demandeur a présenté les résultats de 11 essais en champ, tenus entre 1996 et 1999, évaluant l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP dans la lutte contre les cicadelles sur les raisins. Ces essais se sont tenus en Ontario et en Colombie-Britannique ainsi que dans les États du Michigan, de New York, de Washington et de Californie. L'étude compare le rendement de l'acétamipride à celui d'un insecticide étalon (azinphos-méthyl, carbaryl ou imidaclopride). On y mesure l'efficacité en tenant compte du nombre de nymphes et d'adultes de cicadelles par feuille et (ou) par groupe de feuilles.

Les données soumises suffisent pour permettre l'évaluation de l'efficacité de l'acétamipride dans la lutte contre les cicadelles sur les raisins. Toutes les doses d'acétamipride testées ont donné de très bons résultats sur les nymphes et les adultes. De six à dix JPT, le pourcentage moyen de supression des adultes atteignait respectivement 86,9 % et 100 % pour des doses de 37–39 et de 56 g m. a./ha. Le pourcentage moyen de répression des nymphes, de six à dix JPT, s'établissait à 89,3 %, 99,7 % et 100 % pour des doses respectives de 37–39, de 56 et de 84 g m. a./ha. En règle générale, l'efficacité durait de 20 à 28 JPT (la date la plus éloignée d'évaluation à la suite du traitement). Sur le plan statistique, les doses de 37–39 g m. a./ha n'ont pas donné de résultats probants constants chez les nymphes par opposition à des doses supérieures d'acétamipride ou au traitement commercial conforme et ce, pour tous les essais. La dose de 56 g m. a./ha d'acétamipride a donné d'excellent résultats, équivalents à ceux obtenus avec le produit commercial conforme, pour tous les essais. Nous n'avons pas constaté d'amélioration sensible du rendement de l'acétamipride lorsqu'appliqué à des doses supérieures à 56 g m. a./ha, par opposition à la dose de 56 g m. a./ha.

Conclusion : Les données sur l'efficacité appuient pleinement l'allégation proposée d'utilisation de l'insecticide Assail Brand 70 WP dans la lutte contre les cicadelles sur les raisins, à la dose proposée de 56 g m. a./ha.

CU n° 6 et CU n° 27 : plantes non vivrières cultivées en serre et plantes ornementales d'extérieur

Pucerons
Le demandeur a présenté les résultats de 12 essais (cinq en serre et sept en champ) tenus dans les États de l'Oregon, de New York, d'Hawaï, d'Indiana, du Michigan, de l'Ohio, de la Californie et du Colorado, de 1996 à 1998, à l'appui de l'utilisation de l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP dans la lutte contre les pucerons. Les essais ont eu lieu sur des plants de serriculture (chrysanthèmes, impatientes et hibiscus) et sur des cultures ornementales extérieures (pommette, lys de pâques, rose et gingembre). Les espèces visées étaient le puceron vert de la pomme, le puceron du melon et le puceron vert du pêcher. Les doses les plus courantes testées étaient de 28, 56, 84 et 112 g m. a./ha.

Les données sur l'efficacité indiquent que l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP est aussi efficace (élimination de 80 % à 100 %) pour la suppression des pucerons visés, à

un dosage allant de 28 à 112 g m. a./ha. L'acétamipride donne un aussi bon rendement ou même meilleur que les traitements étalons (d'imidaclopride ou d'acéphate). Les plus faibles doses efficaces pour lesquelles les données sont considérables sont respectivement de 0,0015 % et de 0,003 % d'acétamipride. Avec un volume maximal de pulvérisation de 2 000 L/ha, ces valeurs représentent un maximum par hectare d'environ 28 g d'acétamipride (soit la dose la plus faible où le rendement est demeure constant). En d'autres mots, 28 g d'acétamipride (2,5 sacs de Tristar) mélangés dans 1000 L ou 2000 L d'eau fournissent le taux d'application désiré par ha (de 0,0014 % à 0,0028 % d'acétamipride).

Conclusion : Les données sur l'efficacité soutiennent pleinement l'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre les pucerons sur des plantes à fruit non vivrières cultivées en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et les plantes ornementales d'extérieur avec l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP, au taux de 28 g m. a./1000 L de volume pulvérisé. La même allégation est totalement acceptable pour l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE) en fonction des données d'efficacité de l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP.

Mouche blanche (aussi appelée aleurode)
Le demandeur a présenté les résultats de 13 essais (12 en serre et un en champ) tenus dans les États de l'Ohion, de la Californie, du Michigan, de a Floride et du Texas, de 1995 et 1999, à l'appui de l'utilisation de l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP dans la lutte contre les mouches blanches. Les essais ont eu lieu sur des plantes de serriculture (chrysanthèmes, poinsettia, gerbera, plantes du genre salvia et hibiscus) et sur des cultures ornementales extérieures (plantes du genre aster). Les espèces visées étaient l'aleurode bemisia argentifolii, l'aleurode du tabac et l'aleurode des serres.

Les données sur l'efficacité indiquent que l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP est efficace pour la suppression des mouches blanches sur les plants en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et les plantes ornementales d'extérieur, même si les rendements varient entre les essais. Pour la suppression des mouches blanches adultes, l'acétamipride donne un rendement parfois meilleur, parfois moins bon, parfois égal au traitement étalon (d'imidaclopride). Pour la suppression des mouches blanches immatures, l'acétamipride donne en général un rendement moins bon ou égal à l'imidaclopride. En ce qui touche à la suppression de tous les stades du développement de la mouche blanche, l'acétamipride a un rendement meilleur ou égal à l'acéphate. D'une part, on a prouvé que la dose de 56 g d'acétamipride est plus efficace que celle de 28 g et que, d'autres parts, 112 g et 84 g d'acétamipride sont parfois plus efficaces que 56 g d'acétamipride.

Conclusion : Les données sur l'efficacité soutiennent pleinement l'allégation proposée d'utilisation dans la lutte contre les mouches blanches sur des plantes à fruit non vivrières cultivées en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et les plantes ornementales d'extérieur avec l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP, au taux de 56 à 112 gm. a./1000 L de volume pulvérisé. La même allégation est totalement acceptable

pour l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE) en fonction des données d'efficacité de l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP.

Diprion du pin sylvestre

Le demandeur a tenu en 1997 un essai sur l'efficacité de l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP dans la lutte contre le diprion du pin sylvestre (DPS), sur des pins mugo, en Ohio. Cet essai a porté sur trois doses d'acétamipride (28, 56 et 84 g m. a./ha), en plus d'une parcelle de contrôle et d'une parcelle traitée avec un insecticide commercial conforme (960 g de carbaryl à l'hectare). On a bagué les extrémités des branches infestées et compté le nombre de larves (vivantes et mortes) par extrémité, aussi bien avant qu'après le traitement.

Une seule application d'acétamipride a permis une lutte efficace contre des infestations importantes de DPS dans les pins mugo. La suppression des larves de DPS avec l'acétamipride était de 98 % à 100 % 24 heures après l'application, ce qui se compare à l'efficacité du carbaryl (100 %). Les différences notées entre les diverses doses d'acétamipride (28, 56 et 112 g m. a./ha) étaient négligeables. Les données fournies n'étaient pas assez précises pour déterminer la plus faible dose efficace.

Conclusion : L'allégation proposée d'utilisation dans la lutte au DPS sur des plantes à fruit non vivrières cultivées en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et les plantes ornementales d'extérieur est acceptable pour l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP à la dose de 28 g m. a./1000 L. Des données additionnelles sont requises afin d'établir la plus faible dose efficace pour cette utilisation. La même allégation est totalement acceptable pour l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE), si l'on se fonde sur les données d'efficacité de l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP.

Mineuse des feuilles

En fonction des données sur l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP (CU n° 14 – cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine – mineuse des feuilles), l'allégation d'utilisation pour la lutte contre la mineuse des feuilles sur des plantes à fruit non vivrières cultivées en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et les plantes ornementales d'extérieur est acceptable pour l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP à la dose de 56 g m. a./1000 L Des données additionnelles sur Chipco sont requises afin d'établir la plus faible dose efficace pour cette utilisation. La même allégation est totalement acceptable pour l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE), si l'on se fonde sur les données d'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP.

Cicadelles

L'allégation proposée d'utilisation de l'insecticide Pristine Brand RTU (un produit à usage domestique PE) dans la lutte contre les cicadelles sur les plantes ornementales et l'allégation proposée d'utilisation de l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP (dose de 56 g m. a./1000 L) dans la lutte contre les cicadelles sur les plantes à fruit non

vivrières cultivées en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et les plantes ornementales d'extérieur sont pleinement soutenue, compte tenu des données sur l'efficacité de l'insecticide Assail Brand 70 WP (CU n° 14 – cultures en milieu terrestre destinées à la consommation humaine – cicadelles).

7.1.5 Nombre maximal saisonnier d'applications et dose saisonnière maximale, par site de culture

Le nombre d'applications et la dose totale nécessaire, par saison, pour protéger une culture donnée dépend de la gravité des problèmes parasitaires sur l'ensemble de la saison. On peut imposer des restrictions sur le nombre maximal saisonnier d'applications et sur la dose saisonnière maximale par site de culture donnée, dans une perspective de gestion de la résistance des insectes aux insecticides. La dose saisonnière maximale ne peut dépasser la limite établie en multipliant la dose maximale approuvée par application dans un lieu donné par le nombre maximal approuvé d'applications sur ce même lieu de culture.

Certaines doses approuvées étant plus faibles que celles proposées pour certaines utilisations, les doses saisonnières maximales proposées pour certaines cultures devraient être modifiées en conséquence. Les changements nécessaires aux données des étiquettes devraient s'inscrire comme suit.

Pour l'insecticide Assail Brand 70 WP : 1) la dose saisonnière maximale pour les légumes-feuilles devrait être de 430 g de produit ou de 300 g m. a. par hectare; 2) même si on permet une série maximale de quatre applications sur les tomates, le nombre d'applications relatives à la lutte contre le doryphore de la pomme de terre DPT devrait se limiter à deux applications foliaires par saison, afin de faciliter la gestion de la résistance du DPT, gestion exigée dans le cas de l'imidaclopride, un autre insecticide de type chloronicotinyle.

Pour l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP : une dose saisonnière maximale de cinq applications est permise pour les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur et un maximum annuel de deux applications est permises pour les plantes à fruit non vivrières et les plantes ornementales cultivées en serre, ombrière et abri ombragé. Le maximum annuel de la dose d'application devrait se limiter à 20 sacs du produit ou 224 g m. a./ha pour les utilisations en serre, ombrière et abri ombragé et 50 sacs du produit ou 560 g m. a./ha pour les utilisations extérieures.

7.2 Phytotoxicité pour les végétaux cibles (y compris divers cultivars) ou pour les produits des végétaux cibles

Aucun des essais d'efficacité en champ n'a fait état de phytotoxicité sur les végétaux proposés en regard de l'utilisation des insecticides Assail Brand 70 WP, Chipco Brand Tristar 70 WSP ou Pristine Brand RTU.

7.3 Observations d'effets secondaires indésirables ou non voulus, p. ex., sur des organismes utiles et autres organismes non visés, sur des cultures successives, sur d'autres plantes ou des parties de plantes traitées utilisées à des fins de propagation (p. ex., semences, boutures, stolons)

S. O.

7.3.1 Incidence sur les cultures successives

S. O.

7.3.2 Incidence sur les cultures adjacentes

S. O.

7.4 Dimensions économiques

Non évaluées.

7.5 Pérennité

7.5.1 Recensement des solutions de rechange

Les principales matières actives insecticides de rechange homologuées dans la lutte antiparasitaire de l'une ou l'autre des étiquettes proposées pour les produits à base d'acétamipride comprennent, sans y être limitées :

Insecte nuisible	Matières actives de rechange disponibles
Pucerons	carbamates (méthomyl, pirimicarbe), néonicotinoïdes (imidaclopride), organochlorés (endosulfan), organophosphorés (acéphate, azinphos-méthyl, diazinon, diméthoate, malathion, oxydéméton-méthyl), pyréthroïdes (deltaméthrine), huile dormante
Mouche blanche	carbamates (bendiocarbe, carbaryl, pirimicarbe), régulateurs de la croissance des insectes (kinoprène), organochlorés (endosulfan, méthoxychlore), organophosphorés (acéphate, chlorpyrifos, diazinon, dichlorvos, diméthoate, malathion, naled, oxydéméton-méthyl, sulfotep), pyréthroïdes (d-trans alléthrine, perméthrine, d-phénothrine, pyréthrine, resméthrine, tetraméthrine), dicofol, huile dormante, savons insecticides, roténone

Insecte nuisible	Matières actives de rechange disponibles
Doryphore de la pomme de terre	carbamates (carbaryl, carbofurane, oxamyl), agents microbiens (*Bacillus thuringiensis*), néonicotinoïdes (imidaclopride), organochlorés (endosulfan, méthoxychlore), organophosphorés (azinphos-méthyl, chlorpyrifos, diazinon, malathion, méthamidophos, méthidathion, naled, phorate, phosmet), pyréthroïdes (cyhalothrine-lambda, cyperméthrine, deltaméthrine, fenvalérate, perméthrine)
Mineuse des feuilles	avermectine (abamectine), carbamates (carbaryl, méthomyl, oxamyl), néonicotinoïdes (imidaclopride), organophosphorés (diazinon, phosmet), pyréthroïdes (perméthrine, cyperméthrine, deltaméthrine, cyhalothrine-lambda), hydrazide de l'acide benzoïque (tébufénozide)
Cicadelles	carbamates (carbaryl, chlorhydrate de formétanate, méthomyl, oxamyl, pirimicarbe), organophosphorés (acéphate, azinphos-méthyl, chlorpyrifos, diazinon, diméthoate, disulfoton, malathion, naled, parathion, phosalone, phosmet), organochlorés (endosulfan, méthoxychlore), pyréthroïdes (cyperméthrine, cyhalothrine-lamda, deltaméthrine, d-phénothrine, perméthrine, resméthrine), pyréthrines, agents botaniques (roténone)
Pyrale de la pomme	carbamates (carbaryl, méthomyl), organophosphates (azinphos-méthyl, diazinon, dichlorvos, diméthoate, malathion, parathion, phosalone, phosmet), organochlorés (endosulfan), pyréthroïdes (cyhalothrine-lamda, cyperméthrine, deltaméthrine, perméthrine), phéromones
Psylle	amidine (amitraz), avermectine (abamectine), carbamates (carbaryl), chinométhionate, mancozeb, huile minérale, organophosphorés (azinphos-méthyl, diazinon, diméthoate, malathion, phosalone, phosmet), organochlorés (endosulfan), pyréthroïdes (cyhalothrine-lamda, cyperméthrine, deltaméthrine, perméthrine), pyréthrines, pyridaben, savons
Diprion du pin sylvestre	organophosphorés (chlorpyrifos, diazinon)

7.5.2 Contribution à la réduction des risques

L'acétamipride pourrait s'avérer une solution de rechange aux insecticides à base d'organophosphates utilisés aux fins que visent les étiquettes des insecticides Assail Brand 70 WP, Chipco Brand Tristar 70 WSP et Pristine Brand RTU. Les insecticides à base d'organophosphates sont assujettis à une réévaluation, en cours, aussi bien à l'ARLA qu'à l'EPA.

7.5.3 Renseignements sur le développement réel ou potentiel de la résistance

L'acétamipride est un insecticide à large spectre appartenant à une nouvelle classe de composés, les néonicotinoïdes. On croit que ceux-ci perturbent les récepteurs acétylcholiniques-nicotiniques du système nerveux de l'insecte, bien que divers composés soient associés à des récepteurs ou sites d'attachement particuliers. Parmi les autres insecticides néonicotinoïdes homologués au Canada, mentionnons l'imidaclopride et le thiamethoxame. Selon la directive d'homologation DIR99-06 *(Étiquetage en vue de la gestion de la résistance aux pesticides compte tenu du site ou du mode d'action des pesticides)*, il s'agira d'inscrire les énoncés suivants aux étiquettes des insecticides Assail Brand 70 WP et Chipco Brand Tristar 70 WSP, pour usage agricole.

GROUPE	4	INSECTICIDE

Recommandations pour la gestion de la résistance
En ce qui a trait à la gestion de la résistance, ces insecticides appartiennent au groupe 4 (néonicotinoïde). Toute population d'insectes peut comprendre des individus naturellement résistants à ces produits et aux autres insecticides du groupe 4. Les biotypes résistants peuvent dominer la population d'insectes nuisibles si ces insecticides sont utilisés de façon répétitive dans le même champ. Il peut aussi exister d'autres mécanismes de résistance non apparentés au site d'action mais relevant de caractéristiques chimiques particulières, notamment un métabolisme fort. Il est donc recommandé de suivre des stratégies appropriées de gestion de la résistance des insectes.

En vue de retarder la résistance aux insecticides :

- Si possible, utiliser ces produits en rotation avec ceux de divers autres groupes luttant contre les mêmes insectes nuisibles.
- Utiliser des mélanges en cuve comprenant des insecticides de groupes différents, lorsque cette utilisation est permise.
- L'emploi d'insecticides devrait reposer sur un programme de lutte intégrée (LI) qui inclut le dépistage et la tenue de registres et qui envisage des méthodes de lutte culturales, biologiques et d'autres formes de contrôle chimique.
- Surveiller le développement de la résistance dans les populations d'insectes nuisibles traitées.
- Contacter le professionnel local en vulgarisation ou des conseillers agréés en cultures pour obtenir toute autre recommandation supplémentaire relative à la gestion de la résistance aux pesticides et à la LI touchant les problèmes particuliers du site et des insectes nuisibles connus dans la région.
- Pour obtenir d'autres renseignements ou signaler une résistance suspecte, joignez (les représentants de compagnie) au numéro (numéro sans frais) ou à l'adresse URL (site Internet).

7.6 Conclusions

Insecticide Assail Brand 70 WP : Les données de valeur et d'efficacité suffisantes appuient pleinement les allégations d'utilisation proposées sur les étiquettes en ce qui a trait à la lutte contre le DPT (sur les tomates), la pyrale du pommier (sur les fruits à pépins), et les cicadelles (sur les fruits à pépins, y compris les raisins). Bien que les allégations d'utilisation suivantes soient acceptables, les données d'efficacité ne sont pas suffisantes pour déterminer la plus faible dose efficace (PFDE) dans la lutte contre les pucerons (sur les tomates, les légumes-feuilles, les choux et les fruits à pépins), contre la mouche blanche (sur les tomates et les choux), et contre les mineuses des feuilles (sur les fruits à pépins). Le demandeur devra donc fournir des données supplémentaires pour démontrer la PFDE pour ces utilisations. En outre, il faudra obtenir davantage de données pour justifier l'utilisation de doses élevées d'application dans la lutte contre la psylle du poirier sur les fruits à pépins.

Pour Chipco Brand Tristar 70 WSP : Les données de valeur et d'efficacité suffisantes appuient pleinement les allégations d'utilisation proposées sur les étiquettes en ce qui a trait à la lutte contre les pucerons, les mouches blanches (aussi appelées aleurodes), et les cicadelles sur les plantes à fruit non vivrières cultivées en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et les plantes ornementales d'extérieur. Bien que les allégations d'utilisation suivantes soient acceptables, les données d'efficacité ne sont pas suffisantes pour déterminer la plus faible dose efficace (PFDE) dans la lutte contre le DPS et la mineuse des feuilles en serre, ombrière, abri ombragé et sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur. Le demandeur devra donc fournir des données supplémentaires pour démontrer la PFDE pour ces utilisations.

Insecticide Pristine Brand RTU : Les données de valeur et d'efficacité suffisante appuient pleinement les allégations d'utilisation proposées sur les étiquettes en ce qui a trait à l'usage domestique de suppression des pucerons (sur les tomates cultivées en champ, les légumes-feuilles, les choux, les fruits à pépins et les plantes à fruit et les plantes ornementales), la mouche blanche (sur les tomates cultivées en champ, les choux et les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur), le DPT (sur les tomates cultivées en champ), les cicadelles (sur les fruits à pépins et sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur) et le DPS (sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur).

Le titulaire d'homologation a fourni des données adéquates à l'appui de l'homologation du produit pour les légumes-feuilles du groupe de cultures 4 : les feuilles d'amarante, la roquette, le cardon, le céleri, le céleri (chinois), la laitue-céleri, le cerfeuil, les feuilles de chrysanthème comestibles, le chrysanthème à couronne, la mâche commune, le cresson de jardin, le cresson d'hiver, les feuilles de pissenlit, l'oseille, l'endive, le fenouil de Florence, la laitue (coeur et feuilles), l'arroche, les feuilles de persil, le pourpier potager, le pourpier d'hiver, la chicorée italienne (radicchio), les épinards, les épinards de Nouvelle-Zélande, la baselle, la bette à cardes; les choux du groupe de cultures 5: le brocoli, le brocoli de Chine (borécole), le rappini, les choux de Bruxelles, le chou, le

pak-choï (chou chinois), le pé-tsaï (chou de Chine), la moutarde joncée (gai choy), le chou-fleur, le chou brocoli, le chou cavalier, la pulpe séchée d'agrume, le chou frisé, le chou-rave, le mizuna, les feuilles de moutarde, la moutarde épinard, les feuilles de colza ainsi que les fruits à pépins du groupe de cultures 11 : les pommes, les pommettes, les poires, les poires orientales et le coing.

8.0 Politique de gestion des substances toxiques

Au cours de l'examen de l'insecticide acétamipride et de ses préparations commerciales Pristine Brand RTU et Assail Brand 70 WP, l'ARLA a tenu compte de la Politique fédérale de gestion des substances toxiques[1] (PGST) et a suivi la directive d'homologation DIR99-03 de l'ARLA; ses conclusions sont les suivantes :

Les critères de la PGST quant à la persistance de l'acétamipride et à ses principaux produits de transformation IM-1-4, IM-1-2 et IC-0 ne sont pas dépassés. Cependant, on ne connaît pas les données relatives à la persistance et à la mobilité dans le sol du principal produit de transformation (IM-1-5). La valeur de demie-vie de l'acétamipride de qualité technique dans le sol (17 jours) et dans l'eau (45 jours) est inférieure au critère limite de la voie 1 pour le sol et l'eau (≥ 182 jours). L'acétamipride est peu susceptible aux effets volatils, compte tenu de sa faible pression de vaporisation. Il n'y a donc pas lieu de procéder à une étude de persistance dans l'air. La rémanence des principaux produits de transformation, le IM-1-4 dans les sédiments et le IB-1-1 dans l'eau, est inconnue.

L'acétamipride n'est pas un produit biocumulatif. Des études ont montré que le coefficient de partage octanol-eau (log K_{ow}) est de 0.8, ce qui est inférieur au critère limite de ≥ 5.0 de la PGST. Par conséquent, il n'y a pas lieu de procéder à une étude de bioaccumulation chez le crapet arlequin. Aucune trace d'accumulation du composé parent ou de ses métabolites n'est apparue dans les études sur le métabolisme des mammifères.

Les sections 3 et 6 décrivent la toxicité de l'acétamipride.

---

1 La Politique fédérale de gestion des substances toxiques (PGST) se trouve au site Web d'Environnement Canada à l'adresse URL www.ec.gc.ca/toxics

2 On peut obtenir copie de la stratégie de l'ARLA pour mettre en œuvre la PGST, soit la directive d'homologation DIR99-03, auprès du Service de renseignements sur la lutte antiparasitaire, au numéro de téléphone 1 800 267-6315 au Canada ou au 1 (613) 736-3799 à l'extérieur du pays (il y aura des frais d'interurbains); par télécopieur au (613) 736-3798; par courriel à l'adresse pminfoserv@hc-sc.gc.ca ou par l'entremise de notre site Web à l'adresse www.hc-sc.gc.ca/pmra-arla.

L'acétamipride ne contient ni sous-produit ni microcontaminant connu comme faisant partie des substances de la voie 1. On ne prévoit pas la présence d'impuretés de préoccupation toxicologique dans les matières premières, ni que le processus de fabrication n'en engendre.

Les produits préparés ne contiennent aucun produit de formulation reputé contenir des substances de voie 1 en rapport avec la PGST.

9.0 Conclusions générales

Profil chimique des produits
Les données chimiques relatives à l'acétamipride utilisé dans les trois préparations commerciales Assail Brand 70 WP et Pristine Brand RTU sont complètes. La matière technique est pleinement caractérisée et les spécifications sont corroborées par l'analyse de cinq lots distincts de recherche de la matière active et d'impuretés, selon des méthodes analytiques spécifiques validées. Compte tenu des intrants et des procédés de fabrication, la matière technique ne contient aucune substance de la voie 1 de la PGST, tel que défini à l'annexe II de la directive d'homologation DIR99-03. Le demandeur a fourni les données requises sur les propriétés chimiques et physiques du matériel technique. À l'exception des données de stabilité à l'entreposage en appui aux allégations de stabilité, il a également fourni les données relatives à l'ensemble des propriétés physiques et chimiques (sauf celles sans objet) pour la formulation de base et ses alternatives. Le candidat a soumis deux méthodes de chromatographie liquide à haut rendement pour la détermination de la matière active dans les quatre formulations, méthodes jugées acceptables comme méthodes analytiques exécutoires.

Effets sur la santé humaine et animale
L'acétamipride de qualité technique a une toxicité aiguë très grande par voie orale d'exposition; les formulations commerciales renfermant 70 % d'acétamipride sont modérément toxiques par voie orale d'exposition; quant au produit à usage domestique, l'insecticide Pristine Brand RTU, sa toxicité par exposition orale est faible. D'après les études de toxicité cutanée aiguë, la matière technique et toutes les préparations commerciales sont de faible toxicité; selon les études de toxicité aiguë par inhalation, l'acétamipride de qualité technique est légèrement toxique et les préparations commerciales sont faiblement toxiques. Tous les produits sont des irritants mineurs pour les yeux; le produit technique n'irrite pas la peau; les formulations à teneur de 70 % sont quelque peu irritantes pour la peau; l'insecticide Pristine Brand RTU est légèrement irritant pour la peau. Les études de sensibilisation ont toutes donné des résultats négatifs.

L'acétamipride est rapidement absorbé et largement distribué dans les tissus; il est rapidement et en grande partie métabolisé et rapidement excrété, surtout dans l'urine. D'après les études de toxicité chronique et subchronique chez des rats, des souris et des chiens, l'acétamipride n'induit aucune toxicité d'organe en particulier. La toxicité généralisée observée chez les rats, les souris et les chiens se caractérise par une perte de masse corporelle, une diminution de la prise de masse corporelle et de la consommation

alimentaire et, selon, du rendement nutritif. Plusieurs études ont relevé de faibles effets au foie, que l'on a considérés comme des indications d'une réaction adaptative au traitement, davantage que comme une indication de réaction négative.

L'acétamipride n'est pas considéré génotoxique ou cancérigène. Les études de toxicité pour le développement n'ont pas relevé de tératogénicité. Dans les études de neurotoxicité subchronique et aiguë, le traitement à l'acétamipride n'a pas donné lieu à quelque neuropathologie que ce soit.

L'acétamipride est une substance neurotoxique pour les insectes. Les études de toxicité aiguë ont permis d'observer des signes cliniques de neurotoxicité, où les signes de vulnérabilité qualitative accrue des jeunes sujets sont apparus dans l'étude de toxicité reproductive de deuxième génération; cependant ce n'est que par une exposition prolongée que l'on a pu observer des signes suggérant une vulnérabilité accrue. Compte tenu de ces considérations, on ajoute un FS additionnelle de trois aux scénarios d'exposition professionnelle ou d'exposition chronique par voie alimentaire.

Exposition professionnelle
Pristine Brand RTU : En se fondant sur une étude d'exposition avec un produit substitut et sur des estimations d'exposition de palier 1, on a calculé les ME pour l'exposition des personnes appliquant le produit et l'exposition post-application, y compris chez les enfants.

Assail Brand 70 WP : En se fondant sur les estimations d'exposition de la BDEMP et sur la dose maximale d'application, on peut affirmer que les ME sont acceptables quant aux activités de mélange, de transvasage et d'application de cet insecticide, pour toutes les cultures proposées. On a estimé l'exposition post-application à l'aide des hypothèses de palier 1, des critères de dose maximale d'application et du nombre maximum d'applications faites à l'intervalle le plus court entre chaque application. Les ME relatives aux travailleurs de retour sur le site sont acceptables pour toutes les utilisations proposées.

Chipco Brand Tristar 70 WSP : En se fondant sur les estimations d'exposition de la BDEMP et sur la dose maximale d'application, on peut affirmer que les ME sont acceptables quant aux activités de mélange, de transvasage et d'application de cet insecticide, pour toutes les plantes ornementales en serre.

On a estimé l'exposition post-application à l'aide des hypothèses de palier 1, des critères de dose maximale d'application et du nombre maximum d'applications faites à l'intervalle le plus court entre chaque application. Pour les plantes ornementales d'extérieur, on suppose un taux de dissipation journalier de 10 %. Pour les plantes ornementales cultivées en serre, ombrière et abri ombragé, il n'existe pas de taux de dissipation par défaut et aucune donnée n'a été soumise à ce sujet. En l'absence de données, on considère qu'il n'y a pas de dissipation. Les ME relatives à l'exposition post-application sont acceptables aux doses maximales d'application proposées.

Résidus
Les données soumises sont suffisamment représentatives pour appuyer une homologation temporaire sur les cultures du groupe de cultures 4 (légumes-feuilles), du groupe de cultures 5 (légumes du genre *Brassica*), du groupe de cultures 11 (fruits à pépins), des tomates et des raisins de table. En outre, l'ARLA promulguera des LMR afin de limiter les résidus d'acétamipride dans les autres cultures importées de légumes-fruits (groupe de cultures 8), d'agrumes (groupe de cultures 10) et de coton. Les estimations de consommation, associées aux LMR, indiquent, qu'en fonction d'un usage respectueux des BPA, la protection contre les résidus alimentaires d'acetamipride est suffisante pour les consommateurs, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées.

Évaluation environnementale
L'acétamipride est légèrement rémanent dans les systèmes aquatiques aérobies, mais rémanent dans les systèmes anaérobies. Dans le sol, l'acétamipride est de non rémanent à légèrement rémanent; par conséquent, on ne prévoit pas d'effet résiduel important lors de la saison suivante. Les risques de lessivage de l'acétamipride dans les sols sont improbables. Il reste que l'acétamipride peut se distribuer dans les sédiments. Les principales voies de transformation sont la biotransformation dans les sols et dans les milieux aquatiques. On ne prévoit pas de volatilisation à partir de plans d'eau ou de sols humides. Les facteurs de persistance et de mobilité des principaux produits de transformation IM-1-5 et IB-1-1 sont inconnus.

L'acétamipride pose un risque élevé pour les invertébrés marins et estuariens, comme la mysis effilée, et un risque modéré pour les végétaux terrestres. L'acétamipride est toxique pour les abeilles domestiques directement exposées au traitement. On peut atténuer le risque pour les organismes marins et estuariens et les végétaux terrestres en observant des zones tampon terrestres et aquatiques. On peut diminuer le risque pour les abeilles domestiques en inscrivant sur les étiquettes des produits des avertissements de précaution et de contre-indication s'il y a des abeilles à l'œuvre dans les secteurs à traiter.

Efficacité
Insecticide Assail Brand 70 WP : Les données pertinentes à la valeur et l'efficacité du produit sont pleinement garantes des allégations d'utilisation proposées dans la lutte contre le DPS (sur les tomates cultivées en champ), la pyrale de la pomme (sur les fruits à pépins) et la cicadelle (sur les fruits à pépins et les raisins). Même si les allégations d'utilisations suivantes sont acceptables, les données en matière d'efficacité ne suffisent pas pour déterminer la PFDE dans la lutte contre les pucerons (sur les tomates cultivées en champ, les légumes-feuilles, les choux et les fruits à pépins), la mouche blanche (sur les tomates cultivées en champ et les choux), la mineuse des feuilles et la psylle du poirier (sur les fruits à pépins). Par conséquent, l'ARLA a besoin de nouvelles données pour établir les PFDE pour ces utilisations. Il faut aussi des données additionnelles pour justifier l'utilisation de doses élevées dans la lutte contre la psylle du poirier sur les fruits à pépins.

Pour Chipco Brand Tristar 70 WSP : Les données de valeur et d'efficacité suffisantes appuient pleinement les allégations d'utilisation proposées sur les étiquettes en ce qui a trait à la lutte contre les pucerons, les mouches blanches (aussi appelées aleurodes), et les cicadelles sur les plantes à fruit non vivrières cultivées en ombrière, serre abri ombragé ou à l'extérieur et les plantes ornementales d'extérieur. Bien que les allégations d'utilisation suivantes soient acceptables, les données d'efficacité ne sont pas suffisantes pour déterminer la plus faible dose efficace (PFDE) dans la lutte contre le DPS et la mineuse des feuilles sur les plantes à fruits en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et sur les ornementales d'extérieur. Le demandeur devra donc fournir des données supplémentaires pour démontrer la PFDE pour ces utilisations.

Insecticide Pristine Brand RTU : Les données pertinentes à la valeur et à l'efficacité du produit sont pleinement garantes des allégations proposées d'utilisations domestiques diverses dans la lutte contre les pucerons (sur les tomates cultivées en champ, les légumes-feuilles, les choux, les fruits à pépins et sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur), la mouche blanche (sur les tomates cultivées en champ, les choux et les plantes à fruit et les plantes ornementales), le DPT (sur les tomates cultivées en champ), la cicadelle (sur les fruits à pépins et sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur), la mineuse des feuilles (sur les fruits à pépins et sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur) et le DPS (sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur).

L'entreprise a fourni des données adéquates à l'appui de l'homologation de l'insecticide Assail Brand 70 WSP et de l'insecticide Pristine Brand RTU sur les légumes-feuilles, groupe de cultures 4 : les feuilles d'amarante, la roquette, le céleri, le céleri (chinois), la laitue-céleri, le cerfeuil, les feuilles de chrysanthème comestibles, le chrysanthème à couronne, la mâche commune, le cresson de jardin, le cresson d'hiver, les feuilles de pissenlit, l'oseille, l'endive, le fenouil de Florence, la laitue (coeur et feuilles), l'arroche, les feuilles de persil, le pourpier potager, le pourpier d'hiver, la chicorée italienne (radicchio), la rhubarbe, les épinards, les épinards de Nouvelle-Zélande, la baselle, la bette à cardes; les choux, groupe de cultures 5 : le brocoli, le brocoli (chinois), rappini, les choux de Bruxelles, le chou, le pak-choï (chou chinois), le pé-tsaï (chou de Chine), la moutarde joncée (gai choy), le chou-fleur, le chou brocoli, le chou cavalier, la pulpe séchée d'agrume, le chou frisé, le chou-rave, le mizuna, les feuilles de moutarde, la moutarde épinard, les feuilles de colza; et les fruits à pépins, groupe de cultures 11 : les pommes, les pommettes, les poires, les poires orientales et le coing.

10.0 Décision d'homologation

La matière active de qualité technique acétamipride et ses préparations commerciales, l'insecticide Assail Brand 70 WP , l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP et l'insecticide Pristine Brand RTU ont reçu une homologation temporaire en vertu de l'article 17 du *Règlement sur les produits antiparasitaires*. L'insecticide Assail Brand 70 WP est destiné à la lutte contre le puceron, le doryphore de la pomme de terre (DPT) et la mouche blanche (aussi appelée aleurode) sur les tomates cultivées en champ; le

puceron, la pyrale de la pomme, la cicadelle, la psylle du poirier et la mineuse des feuilles sur les fruits à pépins (groupe de cultures 11); la cicadelle sur les raisins; le puceron et la mouche blanche sur les choux (groupe de cultures 5); et le puceron sur les légumes-feuilles (groupe de cultures 4). L'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP est destiné à la lutte contre le puceron, la mouche blanche, la cicadelle, le diprion du pin sylvestre et la mineuse des feuilles pour des utilisations sur des plantes à fruit non-vivrières en serre, ombrière, abri ombragé ou à l'extérieur et sur des plantes ornementales d'extérieur. Pristine Brand RTU est destiné à la lutte contre le puceron, le doryphore de la pomme de terre et de la mouche blanche sur les tomates cultivées en champ; le puceron, la cicadelle et la mineuse des feuilles sur les fruits du groupe de cultures 11; le puceron et la mouche blanche sur les cultures du groupe 5; le puceron sur les légumes-feuilles (groupe de cultures 4) et le puceron, le diprion du pin sylvestre, la cicadelle, la mouche blanche et la mineuse des feuilles sur les plantes à fruit et les plantes ornementales d'extérieur.

L' homologation temporaire est accordée à condition que le demandeur fournisse les données suivantes :

- Données sur la stabilité à l'entreposage;
- Étude de neurotoxicité pour le développement postnatal;
- Validation des matrices animales par un laboratoire indépendant (VLI);
- Essais supervisés en champ (résidus);
- Données sur la stabilité d'entreposage au congélateur à partir des essais d'assolement limités;
- Rémanence et mobilité du principal produit de transformation IM-1-5 dans le sol;
- Rémanence du principal produit de transformation IM-1-4 dans les sédiments;
- Rémanence du principal produit de transformation IB-1-1 dans l'eau;
- Toxicité pour le lombric;
- Toxicité pour les abeilles et autres pollinisateurs;
- Toxicité pour les invertébrés d'eau douce (amphipodes et insectes aquatiques);
- Toxicité chronique pour les poissons (premières périodes de vie);
- Toxicité reproductive pour le colin de Virginie et le canard colvert;
- Toxicité pour les végétaux non visés;
- Essais d'efficacité à petite échelle, en champ.

Bibliographie

ATKINS, E.L., D. KELLUM, et K.W. ATKINS. *Reducing pesticide hazards to honey bees*, Division of Agricultural Sciences, University of California, Berkeley (California), Feuillet 2883, (1981), p. 2036 – 2057.

BANFIELD, A.W.F. *Les mammifères du Canada*, Musées nationaux du Canada, University of Toronto Press, 1974.

DALKE, P.D., et P.R. SIME. « Food habits of the eastern and New England cottontails », *J. Wildl. Manag.*, vol. 5, (1941), p. 216 – 228.

EPA. *Wildlife Exposure Factors Handbook*, United States Environmental Protection Agency, Washington, D.C. Rapport EPA/600/R93/187 (1993), volumes I et II.

FLETCHER, J.S., NELLESSEN, J.E. et PFLEEGER, T.G. . « Literature review and evaluation of the EPA food-chain (Kenaga) nomogram, an instrument for estimating pesticide residues on plants », *Environmental Toxicology and Chemistry*, vol. 13, (1994), p.1383 – 1391.

GORING, C.A.I., D.A LASKOWSKI, J.H. HAMAKER, et R.W. MEIKLE. « Principles of pesticide degradation in soil », p. 135 – 172 dans (R. Haque et V.H. Freed, ed.) *Environmental dynamics of pesticides*, New York, Plenum Press, 1975.

HARRIS, L.E. *Guide for estimating toxic residues in animal feeds and diets*, EPA-540/9-75-019. US EPA, Washington (D.C.), 1975.

HOERGER, F.D., et E.E. KENAGA. « Pesticide residues on plants: correlation of representative data as a basis for estimation of their magnitude in the environment » dans (F. Coulston et F. Korte, ed.) *Environmental Quality and Safety – Chemistry, Toxicology and Technology. Vol I: Global Aspects of Chemistry, Toxicology and Technology as Applied to the Environment*, New York, Academic Press, 1972, p. 9 – 28.

KENAGA, E.E. « Factors to be considered in the evaluation of the toxicity of pesticides to birds in their environment », dans (F. Coulston et F. Korte, ed.) *Environmental Quality and Safety: Chemistry, Toxicology and Technology. Vol II: Global Aspects of Chemistry, Toxicology and Technology as Applied to the Environment*, New York, Thieme, Stuttgart, and Academic Press, 1973, p. 166 – 181.

KENNEDY, J.M., et R.E. TALBERT. « Comparative persistence of dinitroaniline type herbicides on the soil surface », *Weed Science*, vol. 25, n° 5, (1977), p. 373 – 381.

McCALL, J.P., D.A. LASKOWSKI, R.L. SWANN, et H.J. DISHBURGER. « Measurement of sorption coefficients of organic chemicals and their use in environmental fate analysis », dans *Test protocols for environmental fate and movement of toxicants. Proceedings of a symposium*, 1981, p. 89 – 109. Actes de la 94e réunion annuelle de l'Association of Official Analytical Chemists, à Washington (D.C.), les 21 et 22 octobre 1980.

PETERSON, R.L. *The Mammals of Eastern Canada*. Toronto, Oxford University Press, 1966. 465 p.

SPECTOR, W.S. *Handbook of biological data*. Philadelphie, W.B. Saunders, 1956. p. 78 et p. 187.

URBAN, D.J., et N.J. COOK. *Hazard Evaluation Division, Standard Evaluation Procedure, Ecological Risk Assessment*. EPA 540/9-85-001. U.S. EPA, Washington (D.C.), 1986.

Liste des abréviations

ACN	acétronitrile
ADN	acide désoxyribonucléique
ARLA	Agence de réglementation de la lutte antiparasitaire
AUS	azote uréique du sang
BDEMP	Base de données sur l'exposition des manipulateurs de pesticides
BOF	batterie d'observations fonctionnelles
BPA	bonnes pratiques agricoles
CAP	cochenille des aiguilles du pin
CAS	Chemical Abstracts Service
CATM	charge alimentaire théorique maximale
CCM	chromatographie sur couches minces
CE_{25}	concentration efficace à 25 %
CE_{50}	concentration efficace à 50 %
CG	chromatographie en phase gazeuse
CL-SM	chromatographie en phase liquide – spectrographie de masse
CL_{50}	concentration létale à 50 %
CLHP	chromatographie en phase liquide à haute peformance
CMI	cote maximale d'irritation
CMM	cote moyenne maximale
CPE	concentration prévue dans l'environnement
CSEO	concentration sans effet observable
CSFII	*Continuing Survey of Food Intake by Individuals*
CT	coefficient de transfert
CU	catégorie de site d'utilisation
DA	délai d'attente
DAAR	délai d'attente avant récolte
DAMM	diamètre aérodynamique moyen en masse
DAR	dose aiguë de référence
DCE	détecteur de capture d'électrons
DCM	dichlorométhane
DEEM™	Dietary Exposure Evaluation Model™
DEEP	Division de l'évaluation de l'efficacité et de la pérennité des produits
DJA	dose journalière admissible
DJP	dose journalière probable
DL_{50}	dose létale à 50 %
DME	dose maximale d'essai
DMT	dose maximale tolérée
DPS	diprion du pin sylvestre
DPT	doryphore de la pomme de terre
DSENO	dose sans effet nocif observé
DSEO	dose sans effet observé
E.-T.G.	Écart-type géométrique
É.-U.	États-Unis
EPA	Environmental Protection Agency (États-Unis)

ERA	évaluation du risque alimentaire
ETR	Ecart-type relatif
F_1	descendants de la première génération
F_2	descendants de la deuxième génération
FDA	Food and Drug Administration (États-Unis)
FI	facteur d'incertitude
FS	facteur de sécurité
g	gramme
GGT	gamma glutamyl transpeptidase
h	heure
ha	hectare
i.p.	(injection) intra-péritonéale
i.v.	voie intraveineuse
ICPA	ionisation chimique à pression atmosphérique
j	jour
JG	jour de gestation
JPT	jours post-traitement
K_{oc}	coefficient d'adsorption normalisé pour le carbone organique
K_d	coefficient d'adsorption de Freundlich
K_{ow}	coefficient de partage octanol-eau
LD	limite de détection
LI	lutte antiparasitaire intégrée
LMR	limite maximale de résidus
LQ	limite de quantification
m. c.	masse corporelle
m. a.	matière active
MAQT	matière active de qualité technique
MATC	concentration toxique maximale acceptable
ME	marge d'exposition
MPEET	moyenne la plus élevée des essais sur le terrain
MRID n°	*Master Record Identification Number* (EPA)
MS	marge de sécurité
NZB	lapins néo-zélandais blancs
PAB	produit alimentaire brut
PE	prêt à l'emploi
PFDE	plus faible dose efficace
PFEOC	plus faible effet observable de la concentration
PGST	Politique fédérale de gestion des substances toxiques
pH	potentiel d'hydrogène
pK_a	constante de dissociation
ppm	partie par million
rapport A-G	rapport albumine-globuline
RP	résidu préoccupant
RRT	résidus radioactifs totaux
RTU	(*ready to use*) prêt à l'emploi
S9	système d'activation métabolique exogène

SENO	seuil avec effet nocif observé
SGOT	sérum glutamo-oxalacétique transaminase
SGPT	sérum glutamo-pyruvique transaminase
SIA	synthèse imprévue d'ADN
TDL_{50}	temps de dissipation à 50 %
THF	tétrahydrofurane
VLI	validation par un laboratoire indépendant

Annexe I Méthodes d'analyse des résidus

Tableau 1 Méthodes d'analyse de la matière active telle que fabriquée

Produit	Substance à analyser	Type de méthode	Plage d'analyse pondérée (%)	Récupération moyenne	É.-T. R. (%)	Acceptabilité de la méthode
Technique	Matière active	CLHP-UV à 254 nm	30.0 – 150.0	998	0.09	Acceptable
Technique	Principales impuretés	CLHP-UV à 254 nm	0.01 – 0.2	98.0 – 99.3	0.0 – 1.6	Acceptable

Tableau 2 Méthodes d'analyse de la formulation

Produit[a]	Substance à analyser	Type de méthode	Plage de linéarité (µg/mL)	Étendue de la récupération (%) (n)	Écart-type (n)	Acceptabilité de la méthode
I.	Matiere active	CLHP – UV à 255 nm	18.0 – 150.0	100.0 ± 1.2 (3)	0.05 % (3)	Acceptable
II.		CLHPL – UV à 245 nm	10.0 – 40.0	100.1 ± 1.0 (3)	0.70 % (3)	Acceptable

[a] Insecticide Assail Brand 70 WP, Insecticide Pristine Brand RTU

Annexe II Tableaux sommaires de l'exposition professionnelle

Tableau 1 Estimations d'exposition et marges d'exposition pour les préposés au mélange, au transvasage et à l'application (ME cible = 100)

Scénario d'exposition (Formulation et équipement de pulvérisation)	Culture	Exposition totale (mg m. a./kg m. c./j)[a]	ME[b]
Poudre mouillable – rampe d'aspersion terrestre	Légumes-feuilles	82	210
	Légumes-fruits, choux	115	150
Poudre mouillable – pulvérisateur à jet porté	Fruits à pépins	142	120
Poudre mouillable – pulvérisateur à jet porté	Raisins	37	480
Poudre mouillable dans des sacs hydrosolubles – tube manuel à faible pression	Plantes ornementales, arbres ornementaux, arbres non productifs de fruit et arbres à noix	3	6500
Poudre mouillable dans des sacs hydrosolubles – tube manuel à forte pression	Plantes ornementales, arbres ornementaux, arbres non productifs de fruit et arbres à noix	7	2600

[a] au taux maximum d'application et à la superficie maximale traitée par jour pour chaque culture; valeur d'absorption cutanée de 30 %; masse corporelle de 60 kg (d'après le poids moyen d'une femme – en raison des effets sur la reproduction)

[b] ME = DSENO/dose journalière (à court et à moyen terme DSENO = 17,9 mg/kg/j)

Tableau 2 Exposition post-application à court et à moyen terme et risque posé par l'acétamipride le jour de la dernière application (ME cible = 100)

Cultures	Taux d'application (g m. a./ha)	CT[a] (cm^2/h)	Nombre d'applications	Intervalle entre les applications (jours)	JAA[b]	Dose journalière (mg/kg par jour)[c]	ME[d]
Légumes-feuilles	60	2 500	5	7	0	22	800
Légumes-fruits	84	1 000	4	7	0	12	1460
Choux	4	5 000	5	7	0	63	280
Fruits à pépins	56	10 000	2	14	0	55	325
Ornementales d'extérieur	168	3 000	4	12	0	56	320
Ornementales d'extérieur	11	7 000	5	7	0	117	150
Ornamentales en serre, ombrière et abri ombragé[e]	112	7 000	2	7	0	125	140

[a] Coefficient de transfert (CT) pour les activités les plus à risque d'exposition, pour chacune des cultures

[b] JAA = jours après la dernière application

[c] Masse corporelle de 60 kg (d'après le poids moyen d'une femme – en raison des effets sur la reproduction)

[d] ME = DSENO/dose journalière (DSENO à court et à moyen terme = 17,9mg/kg par jour)

[e] On suppose qu'il n'y a pas de dissipation en serre, ombrière et abri ombragé.

Tableau 3 Expositions à court terme et risque présenté par les utilisations domestiques de l'acétamipride (ME cible = 300)

Scénario d'exposition	Dose totale[a] (mg/kg par jour)	ME[b]
Application en aérosol BDEMP	144	124 000
Pulvérisateur à gâchette PE	35	510 000

[a] Valeur d'absorption cutanée = 30 %; masse corporelle de 60 kg (d'après le poids moyen d'une femme – en raison des effets sur la reproduction)

[b] ME = DSENO/dose journalière (DSENO cutanée à court et à moyen terme = 17,9 mg/kg par jour)

Tableau 4 Exposition cutanée post-application et risque présenté par les résidus de pesticide dans les jardins, les potagers et les arbres en milieu résidentiel (ME = 300)

Cultures	CT[a] (cm^2/h)	Nombre d'applications	Intervalle entre applications (j)	JAA[b]	Dose journalière (μg/kg/j)[c]	ME[d]
Adultes (masse corporelle = 60 kg)						
Légumes-feuilles	2 500	5	7	0	1	17 000
Légumes-fruits	1 000	5	7	0	4	44 000
Choux	5 000	5	7	0	2	8 000
Fruits à pépins	3 000	5	7	0	12	14 000
Ornementales d'extérieur	7 000	5	7	0	28	6 000
Enfants (masse corporelle = 39 kg)						
Légumes-feuilles	1 250	5	7	0	8	23 000
Légumes-fruits	500	5	7	0	3	58 000
Choux	2 500	5	7	0	15	11 000
Fruits à pépins	1 500	5	7	0	9	19 000
Ornementales d'extérieur	3 500	5	7	0	22	8 000

[a] Coefficient de transfert (CT) pour les activités les plus à risque pour chacune des cultures

[b] JAA = jours après la dernière application

[c] Masse corporelle de 60 kg pour les adultes (d'après le poids moyen d'une femme – en raison des effets sur la reproduction) et de 39 kg pour les enfants; absorption cutanée = 30 %; taux d'application = un contenant de 1 L contient 0,06 g m. a. (0,32 μg/cm^2)

[d] ME = DSENO/dose journalière (DSENO à court et moyen terme = 17,9 mg/kg par jour)

Annexe III Tableaux des sommaires toxicologiques

Tableau 1 Sommaire des études sur la toxicité de l'acétamipride

MÉTABOLISME

Taux et ampleur de l'absorption et de l'excrétion : L'absorption était rapide et complète. L'excrétion se faisait principalement via l'urine (76 – 97 % en 24 heures), indépendamment du sexe, de la dose ou de la position du marqueur. Les doses répétées ont aussi été rapidement et complètement excrétées dans l'urine en moins de 24 heures. L'excrétion fécale comptait pour 5 – 17 %, selon la position du marqueur radioactif (de 12 – 17 % pour le marqueur cyclique après une dose orale unique ou i.v. contre 5 % pour le matériel cyano-marqué). D'après les résultats d'une étude distincte sur l'excrétion biliaire, environ 19 % de la dose administrée était excrétée dans la bile après 48 heures, indépendamment du sexe.

Répartition dans les organes visés : Les pics de concentration dans le sang ont eu lieu entre 1 – 4 heures du dosage; le sang était presque libre du produit en moins de 48 heures. Les demi-vies dans les tissus étaient de 3 – 8 heures. Les charges tissulaires étaient faibles (généralement < 1 % de la dose administrée); les plus grandes quantités détectées dans le tractus gastro-intestinal (y compris le contenu du lumen) atteignaient 3 – 4 %. Aucune différence selon le sexe; le dosage répété n'a pas provoqué la séquestration tissulaire de l'acétamipride ou de ses métabolites.

Composé(s) d'importance toxicologique : Le composé s'est rapidement et largement métabolisé; on a récupéré seulement de 3 – 7 % de la dose sous forme de composé parent dans les urines et les excréments. Les métabolites représentaient de 79 – 86 % de la dose administrée. On a noté une légère augmentation du conjugué de glycine après le traitement avec dosage répété. La phase initiale I de déméthylation a donné le métabolite principal IM-2-1 (de 12 – 24 % de la dose administrée); le métabolite le plus courant suite au retrait du groupe cyano-acétamide du métabolite déméthylé IM-2-1 était le IC-O ou acide 6-chloronicotinique (de 24 – 28 % de la dose administrée).

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : ACÉTAMIPRIDE DE QUALITÉ TECHNIQUE			
Orale	Rats, Crj:CD(SD) Niveaux des doses : 100, 150, 230, 340 ou 510 mg/kg m. c. Mortalité élevée notée chez les ♀, étude distincte menée aux doses de 80, 100, 120, 140 et 160 mg/kg m. c.	DL_{50} = 217 mg/kg m. c. (♂) DL_{50} = 146 mg/kg m. c. (♀) DL_{50} = 167 mg/kg m. c. (combinés) DSENO – signes cliniques 100 mg/kg m. c. chez les ♂ 80 mg/kg m. c. chez les ♀	**Forte toxicité** – signes cliniques de toxicité incluant une position recroquevillée, des tremblements, une sensibilité décrue, une position latérale ou couchée, une incontinence urinaire et de l'ataxie. Apparence normale chez tous les survivants à partir du jour 2. **DANGER POISON** **Crâne et os en croix dans un octogone**
Cutanée	Rats, Crj:CD(SD) Dose : 2 000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 2 000 mg/kg m. c.	**Faible toxicité** – aucun signe clinique, aucun effet sur les masses corporelles, aucune constatation anormale à l'autopsie.

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
Respiratoire	Rats, Crj:CD(SD) Dose : 0 ou 1.15 mg/L diamètre aérodynamique moyen en masse = 8.0 µm É.-T. G. = 2.71	CL_{50} > 1.15 mg/L	**Légère toxicité** – aucun cas de mortalité, signes cliniques de toxicité incluant des tremblements de tout le corps, des taches brunes autour des yeux, une perte de poil corporel et, chez les ♀, de la léthargie et un écoulement clair du museau.
Irritation des yeux	Lapins NZB Dose : 0.1 g	Cote moyenne maximale (CMM) = 0.2 Cote maximale d'irritation (CMI) = 1.0 (1 heure)	**Irritation minimale**
Irritation de la peau	Lapins NZB Dose : 0.5 g	CMM = 0 CMI = 0	**Non irritant**
Sensibilisation de la peau (test de maximisation)	Cobayes Dunkin-Hartley	Non sensibilisateur	**Non sensibilisateur**
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : MÉTABOLITES			
Orale (IC-0)	Rats Crj:CD(SD) Dose : 2 000 ou 5 000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5 000 mg/kg m. c.	**Faible toxicité** – aucun signe clinique, perte momentanée de masse corporelle chez les ♀ à 2 000 et chez les deux sexes à 5 000 mg/kg m. c.
Orale (IM-0)	Rats Crj:CD(SD) dose : 1 000, 1 500, 2 000 ou 3 000 mg/kg m. c. Essai complémentaire un groupe de 5 ♀ dose : 1 300 mg/kg m. c.	DL_{50} = 1 842 mg/kg m. c. (♂) DL_{50} = 1 483 mg/kg m. c. (♀) DL_{50} = 1 792 mg/kg m. c. (combinés)	**Légère toxicité** – tous les décès constatés dans les deux jours suivant l'administration de la dose; signes cliniques de toxicité incluaient une baisse du réflexe de redressement, une baisse de l'activité motrice, de l'hypotonie, une position couchée et de l'ataxie. Tous les signes résorbés à partir du jour 2 de l'étude. Perte de masse corporelle chez quelques femelles à 1 300 et 1 500 mg/kg m. c.
Orale (IM-1-2)	Rats Crj:CD(SD) dose : 2 000 ou 5 000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 5 000 mg/kg m. c.	**Faible toxicité** – aucun signe clinique et aucun effet sur la masse corporelle à 2 000 mg/kg m. c. Activité spontanée décrue chez 2 ♂ et 2 ♀ à 5 000 mg/kg m. c. et 1 ♀ semblait en hypothermie. Masse corporelle réduite notée chez quelques animaux au jour 2 de l'étude. Tous les animaux semblaient normaux à partir du jour 2.

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
Orale (IM-2-1)	Rats Crl:CD-BR; dose pour les ♂ : 0, 2 000, 2 500, 3 000 ou 5 000 mg/kg m. c.; dose pour les ♀ : 0, 500, 1 000, 1 500, 2 000 ou 5 000 mg/kg m. c.	DL_{50} = 2 543 mg/kg m. c. (♂) DL_{50} = 1 762 mg/kg m. c. (♀) DL_{50} = 2 176 mg/kg m. c. (combinés)	**Légère toxicité** – tous les décès constatés dans les trois jours suivant le dosage. Les signes cliniques incluaient une position recroquevillée, des tremblements, une ptose et de l'hypothermie, et les rats morts étaient en position latérale ou couchée, des spasmes toniques, des larmoiements, de l'exophtalmie et des convulsions cloniques avant la mort. Aucun effet sur la masse corporelle à 500 mg/kg m. c. chez les ♀. Les survivants ont récupéré leur masse corporelle perdue dès le jour 7.
Orale (IM-1-4)	Rats Crl:CD-BR Dose : 900, 1 200 ou 1 500 mg/kg m. c.	DL_{50} = 1 224 mg/kg m. c. (♂) DL_{50} = 963 mg/kg m. c. (♀) DL_{50} = 1 088 mg/kg m. c. (combinés)	**Toxicité modérée** – tous les décès constatés dans la journée suivant le dosage. Les signes cliniques incluaient de l'hypoactivité, de la dyspnée, une respiration haletante, de la salivation et des convulsions. Les survivants semblaient normaux au jour 2 de l'étude et avaient pris du poids au cours de l'étude. L'autopsie des rats morts pendant l'étude a révélé une décoloration rouge sombre de l'estomac, des reins pâles chez trois animaux à la fin de l'étude et des nœuds lymphatiques mandibulaires enflés chez 1 ♀ à la fin de l'étude.
Cutanée (IM-1-4)	Rats Crl:CD-BR Dose : 2 000 mg/kg m. c.	DL_{50} > 2 000 mg/kg m. c.	**Faible toxicité** – les signes cliniques observés un jour après le dosage incluaient le syndrome des larmes de sang et un museau croûté. Légère irritation observée au site d'application chez tous les animaux. La masse corporelle n'a pas été affectée. L'autopsie a révélé des reins décolorés chez 2 ♂, des testicules modérément réduits chez 1 ♂, une glande surrénale modérément élargie chez 1 ♀ et des cornes utérines distendues avec fluide chez 1 ♀.

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : FORMULATION (ASSAIL 70 WP)			
Orale	Rats Crl:CD(SD)BR Dose : 500, 1000, 1500 ou 2 000 mg/kg	DL_{50} = 1 107 mg/kg m. c. (♂) DL_{50} = 944 mg/kg m. c. (♀) DL_{50} = 1 064 mg/kg m. c. (combinés)	**Toxicité modérée** – tous les décès constatés dans la journée suivant le dosage, sauf pour un mâle à 2 000 mg/kg m. c. décédé au jour 6 de l'étude. Les signes cliniques incluaient une respiration laborieuse, des tremblements, une démarche vacillante, de la prostration, un ralentissement de l'activité, une diminution de la défécation, de l'horripilation, de la coloration des urines et des matières fécales, un pelage rugueux, une perte de poils, une posture recourbée, des convulsions et une dilatation des pupilles. Les signes cliniques ont persisté de 3 – 14 jours. On a enregistré une perte de masse corporelle chez les survivants pendant la première semaine. L'autopsie des animaux morts pendant l'étude a révélé des contenus anormaux du tractus digestif, une rougeur de la muqueuse du petit intestin, des foies de couleur noir-violacée et des poumons tachetés ou rougis. **AVERTISSEMENT POISON, crâne et os en croix dans un losange à angles droits**
Cutanée	Lapins NZB Dose : 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2 000 mg/kg	**Faible toxicité** – aucune mortalité, observations cliniques limitées à une matière foncée autour du museau d'un des animaux aux jours 1 – 3 et à une coloration de l'urine chez un animal, aux jours 1 – 3. Masse corporelle inaffectée, pas d'observations importantes à l'autopsie. Irritation cutanée observée à tous les sites d'essais, persistant de 7 – 14 jours.
Respiratoire	Rats HSD: Sprague-Dawley Dose : 2,88 mg/L	CL_{50} > 2,88 mg/L	**Faible toxicité** – aucune mortalité, signes cliniques incluant une diminution de l'activité et de l'horripilation le jour même de l'exposition. Tous les animaux étaient asymptomatiques dès le jour 2. Deux femelles ont perdu du poids pendant la semaine 1. L'autopsie a révélé des poumons décolorés chez 3 ♂ et 2 ♀.

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
Irritation des yeux	Lapins NZB Dose : 0,1 mL	CMM = 2,4 CMI = 11,2 (yeux non rincés, 1 heure)	**Irritation minimale** – iritis et conjonctivite chez les deux groupes (yeux rincés et non rincés) 1 heure après le dosage. Absence d'irritation après 48 heures chez les animaux aux yeux rincés et au septième jour chez les animaux aux yeux non rincés.
Irritation de la peau	Lapins NZB Dose : 0,5 mL	CMM = 0,28 CMI = 1,17 (1 heure)	**Irritation minimale** – Erythème très léger observé chez tous les animaux avec un très léger œdème chez 1 animal 1 heure après le traitement. Absence de tout signe d'irritation après 72 heures.
Sensibilisation de la peau (Test de Buehler)	Cobayes (dérivés de Hartley)	Non-sensibilisateur	**Non-sensibilisateur**
ÉTUDES SUR LA TOXICITÉ AIGUË : FORMULATION (INSECTICIDE PRISTINE BRAND RTU – 0,006 % Acétamipride)			
Orale	Rats, Crl:CD(SD)BR 5 000 mg/kg	DL_{50} > 5 000 mg/kg	**Faible toxicité** – aucune mortalité, aucun signe clinique, aucun effet sur la m. c., aucune constatation à l'autopsie.
Cutanée	Lapins NZB Dose : 2 000 mg/kg	DL_{50} > 2000 mg/kg	**Faible toxicité** – aucune mortalité, irritation cutanée au site d'application, persistant de 5 – 14 jours. Aucune constatation à l'autopsie.
Respiratoire	Rats HSD: Sprague-Dawley Dose : 2,11 mg/L	CL_{50} > 2,11 mg/L	**Faible toxicité** – aucune mortalité, respiration laborieuse passagère et matière foncée sur le museau le jour même du dosage, légère perte de poids pendant la semaine 1 chez 3 femelles et chez 1 femelle pendant la semaine 2. Aucune constatation à l'autopsie.
Irritation des yeux	Lapins NZB Dose : 0,1 mL	CMM = 0,5 CMI = 1,3 (yeux non rincés, 24 heures)	**Irritation minimale** – légère conjonctivite chez 1 animal du groupe des yeux rincés après une heure, résorbée après 24 heures; légère conjonctivite chez 3 animaux sur 6 et 4 animaux sur 6 du groupe des yeux non rincés à 1 et 24 heures, irritation résorbée à 72 heures.
Irritation de la peau	Lapins NZB Dose : 0,5 mL	CMM = 0,55 CMI = 1,0 (1 heure)	**Légère irritation** – Erythème très léger observé chez tous les animaux 1 heure après le traitement. Absence de tout signe d'irritation au jour 7.

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
Sensibilisation de la peau (Test de Buehler)	Cobayes, derives de Hartley	Non-sensibilisateur	**Non-sensibilisateur**
TOXICITÉ À COURT TERME			
Alimentaire – 28 jours Note : on a augmenté la plus faible dose de 125 ppm à 3 000 ppm apres 2 semaines	Chiens Beagle 2/sexe/dose Doses : 0, 125/3 000, 250, 500 ou 1 000 ppm (♂ = 0, 4,1/42,5,; 8,4; 16,7 ou 28,0 mg/kg m. c./j; ♀ = 0; 4,8/46,2; 8,7; 19,1 ou 35,8 mg/kg m. c./j)	DSENO = 500 ppm (16,7/19,1 mg/kg m. c./j, ♂/♀) SENO = 1 000 ppm (28,0/35,8 mg/kg m. c./j, ♂/♀)	**1 000 ppm (28,0/35,8 mg/kg m. c./j)** : ↓ de gain de m. c **3 000 ppm (42,5/46,2 mg/kg m. c./j)** : ↓ marquee de la consommation alimentaire, perte significative de m. c., legère ↑ des masses absolues et relatives (par rapport au cerveau) du foie et des reins.
Cutanee – 21 jours	Lapins NZB 5/sexe/dose Dose : 0, 100, 500 ou 1 000 mg/kg m. c./j	DSENO = 1 000 mg/kg m. c./j	Pas d'effet sur la mortalite, la m. c., la consommation alimentaire, la masse des organes; pas de signes cliniques observés et aucun effet constaté à l'hématologie, la chimie clinique, la pathologie macroscopique ou histologique
Alimentaire – 90 jours	Rats Crl:CD (SD) 10/sexe/dose Dose : 0, 50, 100, 200, 800 ou 1 600 ppm (♂ = 0; 3,1; 6,0; 12,4; 50,8 ou 99,9 mg/kg m. c./j; ♀ = 0; 3,7; 7,2; 14,6; 56,0 ou 117,1 mg/kg m. c./j)	DSENO = 200 ppm (12,4/14,6 mg/kg m. c./j) SENO = 800 ppm (50,8/56,0 mg/kg m. c./j)	**≥ 800 ppm (50,8/56,0 mg/kg m. c./j)** : ↓ de la m. c., de la prise de m. c. et de la consommation alimentaire; ↑ de la masse du foie (par rapport à la m. c.); ↑ de la dilatation centrolobulaire des cellules hépatiques. **1 600 ppm (99,9/117,1 mg/kg m. c./j)** : ↑ du cholestérol (statistiquement significatif chez les mâles seulement) **Masse corporelle des contrôles en fin d'étude :** ♂ – 506,9 g; ♀ – 307,6 g **Consommation alimentaire quotidienne des contrôles en fin d'étude :** ♂ – 22,0 g; ♀ – 18,3 g

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
Alimentaire – 90 jours	Souris Crj:CD-1 (ICR) 10/sexe/dose Dose : 0, 400, 800, 1 600 ou 3 200 ppm (♂ = 0, 53,2, 106, 211 ou 430 mg/kg m. c./j; ♀ = 0, 64,6, 129, 249 ou 466 mg/kg m. c./j)	DSENO = 800 ppm (106/129 mg/kg m. c./j) SENO = 1 600 ppm (211/249 mg/kg m. c./j)	**≥1 600 ppm (211/249 mg/kg m. c./j)** : ↓de la m. c., du gain de m. c. et de la consommation alimentaire ; ↓du glucose (♂), ↓du cholestérol (♀), ↓des masses absolues et ↑ des masses relatives (à la m. c.) des organes correspondant aux effets sur la m. c. **3 200 ppm (430/466 mg/kg m. c./j)** : mortalité (2♂/2♀); perte de poids; tremblements chez 5/10 ♀, changements au niveau de la chimie clinique indiquant un état d'inanition : ↓du glucose et du cholestérol (♂/♀), ↑ de l'AUS, du sérum glutamo-oxalacétique transaminase, du sérum glutamo-pyruvique transaminase; déplétion des graisses dans la corticosurrénale; dilatation centrolobulaire des cellules hépatiques **Masse corporelle des contrôles en fin d'étude** : ♂ – 41,22 g; ♀ – 33,64 g **Consommation alimentaire quotidienne des contrôles en fin d'étude :** ♂ – 5.0 g; ♀ – 4,9 g
Alimentaire – 90 jours	Chiens Beagle 4/sexe/dose a Dose : 0, 320, 800 ou 2 000 ppm (♂ = 0, 13, 32 ou 58 mg/kg m. c./j; ♀ = 0, 14, 32 ou 64 mg/kg m. c./j)	DSENO = 320 ppm (13/14 mg/kg m. c./j, ♂/♀) SENO = 800 ppm (32 mg/kg m. c./j)	**800 ppm (32 mg/kg m. c./j)** : ↓de la m. c., de la prise de m. c. et de la consommation alimentaire **2 000 ppm (58/64 mg/kg m. c./j)** : perte de poids
Alimentaire – 12 mois	Chiens Beagle 4/sexe/dose Dose : 0, 240, 600 ou 1 500 ppm (♂ = 0, 9, 20 ou 55 mg/kg m. c./j; ♀ = 0, 9, 21 ou 61 mg/kg m. c./j)	DSENO = 600 ppm (20/21 mg/kg m. c./j, ♂/♀) SENO = 1 500 ppm (55/61 mg/kg m. c./j, ♂/♀)	**1 500 ppm (55/61 mg/kg m. c./j)** : ↓de la m. c., de la prise de m. c. et de la consommation alimentaire; changements au niveau des masses des organes attribués aux effets sur la m. c.

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
TOXICITÉ À COURT TERME : MÉTABOLITES			
Alimentaire – 90 jours IM-1-4	Rats Crl:CD-BR (SD) 10/sexe/dose Dose : 0, 200, 600, 1 800 ou 5 400 ppm (♂ = 0; 12,8; 36,5; 112 ou 319 mg/kg m. c./j; ♀ = 0; 15,6; 44,6; 136 ou 346 – 565 mg/kg m. c./j)	DSENO (♂) = 600 ppm (36,5 mg/kg m. c./j) DSENO (♀) = 1 800 ppm (136 mg/kg m. c./j) SENO (♂) = 1 800 ppm (112 mg/kg m. c./j) SENO (♀) = 5 400 ppm (346–565 mg/kg m. c./j)	**≥ 1 800 ppm (112 mg/kg m. c./j, ♂)** : ↑ de la pigmentation de la rate **5 400 ppm (319/346 – 565 mg/kg m. c./j)** : ↓de la m. c., de la prise de m. c. et de la consommation alimentaire; ↓de la globuline, ↑ du rapport albumine-globuline; changements au niveau des masses des organes attribués aux effets sur la m. c.; ↑ de la pigmentation dans la rate (♂/♀)
Alimentaire – 90 jours IM-O	Rats Crl:CD (SD), 10/sexe/dose Dose : 0, 160, 800, 4 000 ou 20 000 ppm (♂ = 0; 9,9; 48,9; 250 ou 1 247 mg/kg m. c./j; ♀ = 0, 11,1, 55,9, 276 ou 1 174 mg/kg m. c./j)	DSENO (♂) = 800 ppm (48,9 mg/kg m. c./j) DSENO (♀) = 4 000 ppm (276 mg/kg m. c./j) SENO (♂) = 4 000 ppm (250 mg/kg m. c./j) SENO (♀) = 20 000 ppm (1 174 mg/kg m. c./j)	**≥ 4 000 ppm (250 mg/kg m. c./j, ♂)** : ↑ inclusions intranucléaires éosinophiles dans la partie proximale de l'épithélium tubulaire du rein. **20 000 ppm (1 247/1 174 mg/kg m. c./j)** : ↓de la m. c., de la prise de m. c., de la consommation alimentaire et du rendement nutritif; ↑ de l'incidence d'inclusions intranucléaires éosinophiles dans la partie proximale de l'épithélium tubulaire du rein chez les ♀ et ↑ de l'incidence et de la gravité du même type de lésions chez les ♂.
TOXICITÉ CHRONIQUE ET POUVOIR ONCOGÈNE			
Alimentaire – 78 semaines	Souris Crl:CD-1 (ICR) BR 50/sexe/dose et 10/sexe/dose pour sacrifice à 52 semaines Dose : 0, 130, 400 ou 1 200 ppm (♂ = 0; 20,3; 65,6 ou 186 mg/kg m. c./j; ♀ = 0, 25,2, 75,9 ou 215 mg/kg m. c./j)	DSENO = 400 ppm (65,6/75,9 mg/kg m. c./j) SENO = 1 200 ppm (186/215 mg/kg m. c./j)	**1 200 ppm (186/215 mg/kg m. c./j)** : ↓de la m. c., de la prise de m. c., de la consommation alimentaire et du rendement nutritif; changements au niveau des masses des organes attribués aux effets sur la m. c.; dilatation centrolobulaire des cellules hépatiques. **Aucune preuve de pouvoir oncogène**

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
Alimentaire – 2 ans	Rats Crl:CD-BR 60/sexe/dose Dose : 0, 160, 400 ou 1 000 ppm 10/sexe/dose sacrifiés à 12 mois pour évaluations provisoires (♂ = 0; 7.1; 17,5 ou 46,4 mg/kg m. c./j; ♀ = 0; 8,8; 22,6 ou 60,0 mg/kg m. c./j)	DSENO = 160 ppm (7,1/8,8 mg/kg m. c./j) SENO = 400 ppm (17,5/22,6 mg/kg m. c./j)	**≥ 400 ppm (17,5/22,6 mg/kg m. c./j)** : ↓ de la m. c., de la prise de m. c. (♀); ↑ de l'incidence de dilatation et de la vacuolisation des cellules hépatiques (♂) **1 000 ppm (46,4/60,0 mg/kg m. c./j)** : signes cliniques (♂) pendant la deuxième année : ↑ de râles, respiration laborieuse, posture recourbée; ↓ de la m. c., de la prise de m. c. et de la consommation alimentaire (♂/♀); changements au niveau des masses des organes attribués aux effets sur la m. c.; ↑ de l'incidence de microconcrétions dans les papilles rénales (♂); ↑ de l'incidence d'hyperplasie mammaire (trace). **Pas de preuve définitive de pouvoir oncogène**

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
TOXICITÉ POUR LA REPRODUCTION ET LE DÉVELOPPEMENT			
Reproduction – plusieurs générations	Rats Crl:CD-BR (IGS) 26/sexe/dose Dose : 0, 100, 280 ou 800 ppm (♂ = 0; 6,5; 17,9 ou 51,0 mg/kg m. c./j; ♀ = 0; 7,6; 21,7 ou 60,1 mg/kg m. c./j)	DSENO (parents) = 280 ppm (17,9/21,7 mg/kg m. c./j) SENO (parents) = 800 ppm (51,0/60,1 mg/kg m. c./j) DSENO (progéniture) = 280 ppm (17,9/21,7 mg/kg m. c./j) SENO (progéniture) = 800 ppm (51,0/60,1 mg/kg m. c./j) DSENO (reproduction) = 280 ppm (17,9/21,7 mg/kg m. c./j) SENO (reproduction) = 800 ppm (51,0/60,1 mg/kg m. c./j)	**800 ppm (51,0/60,1 mg/kg m. c./j)** : ↓ de la m. c., de la prise de m. c. et de la consommation alimentaire, ♂/♀, pour les deux générations; ↓ de la grosseur de la portée, de l'indice de viabilité et de sevrage chez les jeunes de la F_2; ↓ des poids des portées et des poids individuels des jeunes, pour les deux générations; retards dans l'atteinte de l'ouverture vaginale et de la séparation préputiale; retard dans l'ouverture des yeux et du déploiement du pavillon de l'oreille chez les jeunes de la F_2. **Preuve qualitative de la susceptibilité de la progéniture** (les effets sur la progéniture sont plus graves que chez les parents à la même dose).
Développement	Rats Crj:CD(SD) 24 ♀ enceintes/dose Dose : 0, 5, 16 ou 50 mg/kg m. c./j des jours 6 – 15 de la gestation	DSENO (mère) = 16 mg/kg m. c./j SENO (mère) = 50 mg/kg m. c./j DSENO (développement) = 16 mg/kg m. c./j SENO (développementl) = 50 mg/kg m. c./j	**50 mg/kg m. c./j** : ↓ de la m. c. maternelle, de la prise de m. c. et de la consommation alimentaire de la mère, ↑ des masses absolues et relatives (à la m. c.) du foie. ↑ de l'incidence de la variation du squelette (raccourcissement de la 13e côte). **Pas de preuve de pouvoir tératogène**.
Développement	Lapins Kbs:NZB 17 ♀ enceintes/dose Dose :0, 7,5, 15 ou 30 mg/kg m. c./j des jours 6 – 18 de gestation	DSENO (mère) = 15 mg/kg m. c./j SENO (mère) = 30 mg/kg m. c./j DSENO (développement) = 30 mg/kg m. c./j	**30 mg/kg m. c./j** : perte de m. c. de la mère aux jours 6 – 10 de gestation, ↓ de la consommation alimentaire aux jours 6 – 8 de gestation. Aucun changement relié au traitement observé pour aucun des paramètres de développement. **Pas de preuve de pouvoir tératogène**.

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
NEUROTOXICITÉ			
Neurotoxicité aiguë	Rats Crl:CD BR 10/sexe/dose Dose : 0, 10, 30 ou 100 mg/kg m. c.	DSENO = 10 mg/kg m. c. SENO = 30 mg/kg m. c.	**30 mg/kg m. c./j** : ↓ de l'activité motrice (♂); légère diminution de la durée des mouvements observée jusqu'au jour 14. **100 mg/kg m. c./j** : ↓ de la température corporelle, ↓ de l'activité motrice, résultats de la BOF au jour 0 : ♂ – tremblements, difficulté de manipulation, marche sur les orteils, dilatation des pupilles, froideur au toucher, ↓ de la force de préhension des membres postérieurs et étalement des pieds des membres postérieurs; ♀ – tremblements, mastication, froideur au toucher et dilatation des pupilles, ↑ étalement des pieds des membres postérieurs, démarches et (ou) postures anormales.
Neurotoxicité subchronique	Rats Crl:CD BR 10/sexe/dose Dose : 0, 100, 200, 800 ou 1 600 ppm (♂ = 0; 7,4; 14; 59,7 ou 118 mg/kg m. c.; ♀ = 0; 8,5; 16,3; 67,6 ou 134 mg/kg m. c./j)	DSENO = 200 ppm (14,8/16,3 mg/kg m. c./j) SENO = 800 ppm (59,7/67,6 mg/kg m. c./j)	**800 ppm (59,7/67,6 mg/kg m. c./j)** : ↓ de la m. c., de la prise de m. c. de la consommation alimentaire et du rendement nutritif. **Pas de preuve de neuropathologie**.
GÉNOTOXICITÉ			
ÉTUDE	**ESPÈCE ou SOUCHE ou TYPE DE CELLULE et CONCENTRATIONS ou DOSES EMPLOYÉES**		**RÉSULTATS**
Mutations géniques chez des bactéries	*Salmonella typhimurium* souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537; *E. coli* WP2uvrA 313 – 5 000 µg/lamelle; avec et sans activation		Négatifs
Mutations géniques dans des cellules mammaliennes *in vitro*	Cellules d'ovaire de hamster chinois (locus HGPRT) 500 – 4 000 µg/mL sans activation 250 – 3 500 µg/mL avec activation		Négatifs
Synthèse imprévue d'ADN (*in vivo* et *in vitro*)	Cellules hépatiques primaires de rat, isolées de rats mâles HSD Dose : 75, 150 ou 300 mg/kg (dose orale unique; cultures primaires examinées (SIA) aux heures 2 – 4 et 12 – 16 après l'administration de la dose)		Inacceptables : pas assez d'animaux, HDT non maximale
Aberrations chromosomiques *in vitro*	Cellules d'ovaire de hamster chinois Dose : 175, 350 ou 700 µg/mL sans activation; 337,5, 675 ou 1 350 µg/mL avec activation		Légère réponse positive –S9[a] Réponse positive selon la dose +S9 Clastogène sous les conditions testées

ÉTUDE	ESPÈCE ou SOUCHE et DOSES	DSENO et SENO mg/kg m. c. par jour	ORGANE VISÉ – EFFETS SIGNIFICATIFS – COMMENTAIRES
Synthese imprevue d'ADN *in vitro*	Cellules hepatiques primaires de rat, isolées de rats ♂ Fischer 344 rats Dose : 10 – 500 µg/mL		Negatifs
Test du micronoyau (*in vivo*)	Souris CD-1 (ICR) ♂ et ♀ Dose : 0, 20, 40 ou 80 mg/kg (dose orale unique; moelle osseuse recueillie 24, 48 et 72 heures après dosage)		Negatifs
Aberrations chromosomiques *in vivo*	Rats Crl:CD(SD) ♂ et ♀ Dose : 250 mg/kg m. c. (DMT); dose orale unique, rats sacrifiés à 6, 24 ou 48 heures et moelle osseuse recueillie		Negatifs
GENOTOXICITÉ – MÉTABOLITES			
ÉTUDE	**ESPÈCE ou SOUCHE ou TYPE DE CELLULE et CONCENTRATIONS ou DOSES EMPLOYÉES**		**RÉSULTATS**
Mutations géniques chez des bactéries IM-1-4	*Salmonella typhimurium* souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537; *E. coli* WP2uvrA 313-5000 µg/lamelle; avec ou sans activation		Négatifs
Mutations géniques dans des cellules mammaliennes *in vitro* IM-1-4	Cellules d'ovaire de hamster chinois (locus HGPRT) 250-3 500 µg/mL sans activation		Négatifs
Test du micronoyau (*in vivo*) IM-1-4	Souris Crl:CD-1 (ICR) ♂ et ♀ (6/sexe) Dose : 0, 175, 350 ou 700 mg/kg (dose orale unique; moelle osseuse recueillie 24, 48 et 72 heures après dosage)		Négatifs
Mutations géniques chez des bactéries IM-1-2	*Salmonella typhimurium* souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537; *E. coli* WP2uvrA 313-5 000 µg/lamelle; avec ou sans activation		Négatifs
Mutations géniques chez des bactéries IM-2-1	*Salmonella typhimurium* souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537; *E. coli* WP2uvrA 313-5 000 µg/lamelle; avec ou sans activation		Négatifs
Mutations géniques chez des bactéries IM-O	*Salmonella typhimurium* souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537; *E. coli* WP2uvrA 313-5 000 µg/lamelle; avec ou sans activation		Négatifs
Mutations géniques chez des bactéries IC-O	*Salmonella typhimurium* souches TA 98, TA 100, TA 1535 et TA 1537; *E. coli* WP2uvrA 313-5 000 µg/lamelle; avec ou sans activation		Négatifs
Mortalité provoquée par le composé : Étude de toxicité subchronique chez les souris : 2 ♂ et 2 ♀ à 3 200 ppm (430,4/466,3 mg/kg m. c./j)			
DAR recommandée : 0,1 mg/kg m. c./j, d'après la DSENO de 10 mg/kg m. c./j de l'étude de neurotoxicité aigue chez le rat, avec un FI-FS de 100			
DJA recommandée : 0,023 mg/kg m. c./j, d'après la DSENO de 7,1 mg/kg m. c./j de l'étude de toxicité chronique chez le rat et l'étude d'oncogénicité, avec un FI-FS de 300			

[a] S9, système d'activation métabolique exogène

Annexe IV Résidus

Tableau du sommaire intégré de la chimie des résidus alimentaires

PARAMÈTRE		RENSEIGNEMENTS PERTINENTS				
PRODUIT CHIMIQUE		Acétamipride				
Culture	**Formulation et type de formulation**	**Méthode et moment**	**Dose (g m. a./ha)**	**Nombre par saison**	**Dose maximale (g m. a./ha)**	**DAAR (jours)**
Groupe de cultures 4 – légumes-feuilles (feuilles d'amarante, roquette, cardon, céleri, céleri chinois, laitue-céleri, cerfeuil, feuilles de chrysanthème comestible, chrysanthème à couronne, mâche commune, cresson de jardin, cresson d'hiver, feuilles de pissenlit, oseille, endive, fenouil de Florence, laitue (coeur et feuilles), arroche, feuilles de persil, pourpier potager, pourpier d'hiver, chicorée italienne (radicchio), rhubarbe, épinards, épinards de Nouvelle-Zélande, baselle, [bette à cardes])	**Assail Brand 70 WP**	Traitement foliaire généralisé, pulvérisation au sol ou dans l'air	60	5	300	7
Groupe de cultures 5 Choux (brocoli, brocoli de Chine (borécole), rappini, choux de Bruxelles, chou, pak-choï (moutarde céleri), pé-tsaï (chou de Chine), chou chinois, chou-fleur, chou brocoli, chou cavalier, pulpe séchée d'agrume, chou frisé, chou-rave, mizuna, feuilles de moutarde, moutarde épinard, feuilles de colza)	**Assail Brand 70 WP**	Traitement foliaire généralisé, pulvérisation au sol ou dans l'air	84	5	420	7

Groupe de cultures 8 Légumes-fruits tomates cultivées en champ, poivrons d'Amérique, piments rouges, poivrons à cuire, piments doux et de Cayenne, aubergines, cerises de terre	**Assail Brand 70 WP**	Traitement foliaire generalisé, pulvérisation au sol ou dans l'air	84	5	420	7
Groupe de cultures 11 Fruits à pépins (pommes, pommettes, fruits du néflier du Japon, fruits du Mayhaw, poires, poires orientales, coings)	**Assail Brand 70 WP**	Traitement foliaire généralisé, pulvérisation au sol ou dans l'air	168	4	672	7
Raisins	**Assail Brand 70 WP**	Traitement foliaire generalisé, pulvérisation au sol ou dans l'air	56	2	112	7

RESTRICTIONS DE L'ÉTIQUETTE	Aucune
PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES	**Valeur**
Solubilité dans l'eau, à 25 °C	pH — Solubilité, mg/L H_2O distillée — 4.25×10^3 5.0 — 3.48×10^3 7.0 — 2.95×10^3 9.0 — 3.96×10^{-3} Solutions tampons utilisées aux pH 5, 7 et 9
Solubilité dans un solvant, à 20 °C	Solvant — g/100mL Benzène — 2,44 Xylène — 4,01 N-hexane — 6,54 ppm CS_2 — 507 ppm Acétone, méthanol, éthanol, DCM, chloroforme, ACN, tétrahydrofurane, chacun à > 20g/100mL
Coefficient de partage octanol-eau (K_{ow}), à 25 °C	$K_{ow} = 6.27$ $\text{Log } K_{ow} = 0,80$
Constante de dissociation pKa	pKa = 0,7 à 25 °C
Pression de vapeur à 25 °C	$< 1 \times 10^{-6}$ Pa (1×10^{-8} mm Hg)

NATURE DES RÉSIDUS : ANIMAUX	Poules pondeuses Leghorn et chèvres en lactation
Positions des marqueurs radioactifs	Essais effectués avec du [Pyridine 2,6-^{14}C]acétamipride (matière active de qualité technique [MAQT de > 99 % m. a.]).
Voie métabolique proposée	Le métabolisme de l'acétamipride chez les rats, les ruminants et la volaille est semblable. L'excrétion est rapide et principalement faite par l'urine, bien qu'il y en ait aussi dans les excréments. La principale voie métabolique débute par la déméthylation de la substance d'origine en un métabolite principal, le IM-2-1, suivie de l'hydrolyse séquentielle du groupe cyano-méthylacétamidine pour donner soit le métabolite IM-2-4 en passant par IM-2-3, ou le IM-2-5 en passant par le IM-2-2. En outre, chez ces deux espèces d'animaux, le composé parent et son principal métabolite, le IM-2-1, peuvent être directement dégradés en IC-O par clivage de la chaîne latérale. Dans le tissu musculaire de chèvre, le métabolite prédominant semble être le IM-2-1-imide.
Résidu préoccupant (RP)	À des fins d'exécution, le RP pour les denrées animales devraient être l'acétamipride et le métabolite IM-2-1, nommément : la somme de (*E*)-N^1-[(6-chloro-3-pyridyl)-méthyl]-N^2-cyano-N^1-méthyl acétamidine et de N^1-[(6-chloro-3-pyridyl) méthyl]-N^2-cyano-acétamidine. À des fins d'évaluation du risque, les résidus préoccupants dans les tissus du bétail (sauf les tissus musculaires des ruminants) sont l'acétamipride et son métabolite IM-2-1. Dans les tissus musculaires de ruminants, les résidus préoccupants, en ce qui a trait à l'évaluation du risque, sont l'acétamipride, le IM-2-1 et le IM-2-1-amide.
Comparaison des profils métaboliques	Le profil métabolique était semblable chez la chèvre, la poule et le rat. La comparaison globale des métabolites identifiés démontre que l'acétamipride est métabolisé selon les mêmes grandes voies chez ces trois espèces; l'étude de métabolisme chez le cochon n'a donc pas été requise.

NATURE DES RÉSIDUS : VÉGÉTAUX	Études sur les pommes, les carottes, le chou, le coton et l'aubergine et les cultures en assolement.
Positions des marqueurs radioactifs	Essais effectués avec du [Pyridine 2,6-^{14}C]acetamiprid (MAQT de > 99 % m. a.).
Voie métabolique proposée	La nature qualitative de l'acétamipride dans les cultures visées est bien comprise. Bien que l'on ait constaté des différences quantitatives entre les diverses études de métabolisme, ces différences n'empêchent pas l'ARLA de conclure que la nature des résidus dans trois cultures distinctes est comprise. Le métabolisme du composé parent dans les végétaux peut débuter par l'hydrolyse donnant lieu au métabolite IM-1-2 ou par déméthylation pour donner le métabolite IM-2-1. Dans les carottes, la principale voie métabolique semble être l'hydrolyse tandis que dans d'autres cultures examinées, la voie principale est la déméthylation. La dégradation subséquente de IM-1-2 et de IM-2-1 donne les mêmes produits finals, nommément le IC-O et le IM-O-Glc. Dans toutes les espèces végétales utilisées, le composé parent peut aussi être dégradé directement en IC-O par clivage de la chaîne latérale.
Résidu préoccupant (RP)	Le RP est défini comme étant le composé parent acétamipride, nommément le (E)-*N*^{1}-[(6-chloro-3-pyridyl)-méthyl]-*N*^{2}-cyano-*N*^{1}-méthyl acétamidine.
Nouveaux métabolites dans les végétaux	Aucun métabolite de préoccupation toxicologique identifié.

Méthode d'analyse des résidus	MATRICES ANIMALES ET VEGETALES
Méthode ID	Le demandeur propose deux méthodes d'analyse de résidus d'acetamipride sur une foule de denrees vegetales. La methode 1 met en jeu la chromatographie en phase gazeuse (CG) et le détecteur à capture d'électrons (DCE) pour l'analyse de fruits (non-agrumes) et de legumes. La methode 2 utilise la CLHP et la detection UV pour analyser les denrees à base d'agrumes Le demandeur propose aussi deux methodes (CLHP-UV) pour l'analyse de l'acétamipride dans les denrees animales. Pour les denrées provenant de ruminant, la methode analytique est designee sous le nom de Méthode AR 149-97 et pour les denrees à base de volaille la méthode est désignée sous le nom de Methode AR 151-97.
Analytes	Dans les végétaux : Acétamipride Dans les animaux : Acétamipride et le metabolite IM-2-1
Instrument ou détecteur	Végétaux : méthode 1, non-agrumes Le demandeur a procédé à la chromatographie et à la détection à l'aide d'un système de chromatographie gazeuse de Hewlett-Packard muni d'un DCE (modèle 5890 Series). Végétaux : méthode 2, agrumes Le demandeur a effectué la chromatographie avec un instrument de CLHP non précisé et une détection dans l'UV à 254 nm (marque de détecteur non précisée). Animaux : ruminants Le demandeur a procédé à la méthode de CLHP avec des instruments Merck Hitachi : CLHP (modèle L-200), auto-échantillonnage (modèle AS-4000) et détecteur (L-4000). Animaux : volaille Le demandeur a procédé à la méthode CLHP avec des instruments Merck Hitachi : CLHP (modèle L-6200), auto-échantillonnage (modèle AS-4000) et détecteur (L-4000).

Paramètres des instruments scientifiques	Végétaux : méthode 1, non-agrumes – CG-DCE Températures Injecteur : 300 °C Colonne : 150 °C initialement, montée à 260 °C selon une échelle de 40 °C/min, tenue pendant 8 min, montée à nouveau à 40 °C/min jusqu'à 280 °C et tenue pendant 3 min. Détecteur : DCE à 300 °C Volume d'injection : de 1 – 2 µL dépendant de la sensibilité de l'instrument Vitesse d'écoulement : gaz éluant He à 10,0 ml/min. Végétaux : méthode 2, agrumes – CLHP-UV Températures 40 °C (colonne seulement, injecteur à température de la pièce) Détecteur(s) : en mode UV; 254 nm Volume d'injection : 100 µL Gradient : Solvant A = 95:5 eau:THF Solvant B = 95:5 ACN:THF Temps (min) / Solvant A / Solvant B 0 / 85 / 15 12 / 65 / 35 13 / 65 / 35 14 / 10 / 90 18 / 10 / 90 19 / 85 / 15 Vitesse d'écoulement : 1 mL/min. Durée : 23 minutes (incluant le temps de ré-équilibration) **Ruminants et volaille : pour les deux méthodes – CLHP-UV** Températures : ambiantes Détecteur(s) : UV à 254 nm Volume d'injection : 100 µL Gradient : élution isocratique avec une solution d'eau, d'ACN et de THF (75:20:5) CL-SM-SM pour analyses de confirmation Températures ambiantes Détecteur(s): Détection à m/z 223 (M^+) pour le composé parent et à m/z 209 (M^+) pour le métabolite IM-2-1 Volume d'injection : 30 µL Gradient : A = 0,5 % (v/v) acide acétique dans l'eau B = ACN Temps (min) / Solvant A / Solvant B 0 / 90 / 10 15 / 20 / 80 20 / 20 / 80 20.1 / 90 / 10 30 / 90 / 10 Vitesse d'écoulement : 1,0 ml/min. Durée : 30 minutes

Colonne	Matrices végétales : méthode non-agrumes – CG-DCE J et W DB-1701 15M × 0.53 mm, 1.0 µm épaisseur de pellicule Matrices végétales : méthode 2, agrumes – CLHP-UV Zorbax SB-Phényl 250 × 4.6 mm, 5.0 µm Matrices animales – CLHP-UV Zorbax SB-Phényl 250 × 4.6 mm, 5.0 µm Matrices animales de confirmation – CL-SM-SM Colonne Merck LiChrospher C8, grosseur de particule non précisée
Méthode de standardisation	Par analyse comparative des temps réel ou par la méthode de spectroscopie (UV).
Stabilité des solutions étalons primaire et (ou) secondaire	Établie pour la durée des divers essais
Temps de rétention	Matrices végétales : méthode, non-agrumes – CG-DCE Composé parent calculé 7.7 min. Matrices végétales : méthode 2, agrumes – CLHP-UV Composé parent 10.1 min Matrices animales – CLHP-UV Ruminants : parent 10.75 min; IM-2-1 8.5 min Volaille : parent 11.25 min; IM-2-1, 8.25 min.
Limite de détection (LD)	Matrices végétales: méthode 1, non-agrumes – CG-DCE Le demandeur n'a pas énoncé la LD; la limite de detection de l'instrument était de 0.0005 ppm Matrices végétales: méthode 2, agrumes – CLHP-UV Le demandeur n'a pas énoncé la LD; la LD de l'instrument était de 0.0005 ppm Matrices animales – CLHP-UV Ruminants : LD calculée pour le composé parent = 0.003 ppm; IM-2-1 = 0.006 ppm Volaille : même chose
LQ	Matrices végétales: méthode 1, non-agrumes – CG-DCE 0.01 ppm. Matrices végétales : méthode 2, agrumes – CLHP-UV 0.05 ppm Matrices animales – CLHP-UV Ruminants : composé parent IM-2-1; LQ de 0.05 ppm pour le foie et les reins et de 0.01 ppm pour tous les autres substrats. Volaille : composé parent et IM-2-1; LQ de 0.05 ppm pour le foie et de 0.01 ppm pour tous les autres substrats.
Répétabilité et précision	Les ETR moyens pour les divers niveaux de pics, pour chacune des analytes dans les matrices végétales et animales étaient bons. Les valeurs obtenues sont signes que la méthode a une bonne répétabilité. Dans la plupart des cas, les ETR mesurés en ce qui touche les récupérations après les pics à la LQ étaient de moins de 20 % pour toutes les matrices. Les valeurs obtenues indiquent que la méthode a une bonne répétabilité.

Reproductibilité	Une VLI a eu lieu pour vérifier la fiabilité et la reproductibilité de toutes les méthodes dans une foule de matrices végétales et animales. En général, les essais de VLI pour la détermination des analytes ont réussi pour toutes les matrices, à l'exception du tissu musculaire.
Linéarité	Les coefficients de corrélation étaient supérieurs à 0,998 dans tous les essais.
Spécificité	Les chromatogrammes des échantillons de contrôle n'avaient généralement pas de pics plus haut que le signal de fond chromatographique et les chromatogrammes des échantillons fortifiés ne contenaient que les pics correspondant à la substance à analyser. Le pic était bien défini et symétrique. Il ne semblait pas y avoir de report vers les chromatogrammes subséquents.
Méthode d'analyse des résidus multiples	Le demandeur a soumis des données concernant la récupération de résidus d'acétamipride à l'aide des protocoles pour résidus multiples de la FDA (PAM, vol. I). Protocole A : La substance testée ne contient pas de *N*-méthylcarbamate dans sa formule. Protocole C : Le demandeur a effectué les épreuves de chromatographie en phase gazeuse avec de l'acétamipride dissous dans de l'acétone. Les résultats des analyses en chromatographie gazeuse sont exprimés comme un rapport du temps de rétention du pic chromatographique (en minutes) pour l'acétamipride, comparée à un produit chimique de référence, le chlorpyrifos. Puisque la substance testée était chromatographique, le demandeur a poursuivi les analyses selon les Protocoles D, E, et F. Protocole D : Le demandeur a procédé à des tests de récupération à l'aide de la méthode complète sans le nettoyage au Florisil pour les matrices non grasses, en utilisant une colonne DB-1 et la détection azote-phosphore. Il a choisi des oranges comme échantillon alimentaire non gras. Il a répété l'échantillonnage avec des oranges fortifiées avec de l'acétamipride à des concentrations de 0,05 et 0,25 parties par million (ppm). Les récupérations d'acétamipride variaient de 0,0 % à 41,2 % pour quatre échantillons avec une récupération moyenne de 21,6 % ± 20,7 %. Protocole E : Le demandeur a analysé la récupération d'acétamipride de la colonne de Florisil à l'aide des méthodes du Protocole E303/Protocole F304 C1 et C2. Il a procédé à l'élution de colonnes de Florisil identiques remplies de la substance testée, selon les méthodes respectives. Avec la méthode C1, les récupérations variaient de 0,0 % à 20,4 % et avec la méthode C2 de 0,0 % à 11,3 %. Puisque les récupérations à partir des deux systèmes d'élution étaient inférieures à 30 %, d'autres analyses n'étaient pas nécessaires. Protocole F : La récupération d'acétamipride étant inférieure à 30 % avec le Protocole E, le demandeur n'a pas procédé à l'évaluation à l'aide du Protocole F.

Données sur la stabilité à l'entreposage	Le demandeur a évalué la stabilité de l'acetamipride pendant un entreposage à court terme à la temperature ambiante et pendant un long entreposage à des temperatures de congélation. Dans l'etude de stabilité à l'entreposage à temperature ambiante, des échantillons de graines de coton, de fibres égrenees de coton, d'huile de graines de coton, de raisins entiers, de jus de raisin, de raisins secs, d'oranges entières, de tomates cultivees en champ entières et de purée de tomates ont eté fortifies avec des concentrations de 0.10 et 0.25 ppm d'acetamipride pour une durée de 7 jours (15 jours pour les raisins secs). Sous ces conditions, les résidus d'acétamipride etaient stables dans toutes les denrees. Dans l'étude de stabilité à l'entreposage à des temperatures de congélation, des échantillons de pommes entières, de jus de pomme, de marc de pomme humide, de choux, de graines de coton, de fibres de coton égrenées, de coques de graines de coton, de moulée à base de coton, d'huile de coton, de concombre, de laitue pommée, d'oranges entières, de jus d'orange, d'essence et de pulpe séchée d'orange fortifiés avec des concentrations de 0,10 et de 0,50 ppm d'acétamipride ont été congelés (– 35 à + 6 °C) pour une durée de 12 mois (~15 mois pour la laitue pommée). Sous ces conditions, les résidus d'acétamipride étaient stables dans toutes ces denrées. Les intervalles maximums d'entreposage pour une gamme de fractions animales étaient de moins d'un mois à partir du moment de collecte de l'échantillon (– 20 à 4 °C). Compte tenu de la courte période, les données en appui à la stabilité à l'entreposage ne sont pas requises.

ESSAIS SUR LES CULTURES EN CHAMP	**Groupe de cultures des légumes-feuilles** Le demandeur a effectué des analyses de résidus multiples sur les cultures représentatives du groupe de cultures 4 : céleri, laitue et épinard. Tous les essais soumis en appui à la limite maximale de résidus (LMR) pour ce groupe de cultures ont été menés à 1,4× la dose maximale durable. Les résultats des essais américains ont montré que les LMR observées étaient de 0,780 ppm dans le céleri; 0,743 ppm dans ou sur la laitue pommée avec feuilles extérieures et de 0,294 ppm dans la laitue pommée sans feuilles extérieures; 1,07 ppm dans la laitue en feuilles; 2,58 ppm dans les épinards. Pour les essais effectués dans des zones canadiennes les LMR étaient de 0,18 ppm (comparativement à 0,743 ppm aux États-Unis) pour la laitue pommée et la laitue en feuilles; et de 0,23 ppm (comparativement à 2,58 ppm aux É.-U.) pour les épinards. Il n'y a pas eu d'essai sur le céleri fait dans les zones applicables au Canada. Pour le groupe de légumes-feuilles, le nombre et les sites d'essais ne répondent pas aux exigences des *Lignes directrices sur les résidus chimiques* (DIR98-02, section 9). L'ARLA a relevé des lacunes dans six essais dans la gamme des cultures représentatives. Puisque les résidus signalés dans les essais sur la laitue et les épinards étaient de six à onze fois moindre au Canada qu'aux É.-U. et compte tenu de la qualité des données soumises et du profil de résidus observé, l'ARLA a décidé d'accorder au demandeur une exemption partielle aux exigences complètes de la directive d'homologation DIR98-02. Par conséquent, l'ARLA recommandera une LMR pour ce groupe de cultures de 3,0 ppm, à condition que le demandeur effectue un essai additionnel sur la laitue dans la zone 5B et deux essais additionnels sur le céleri dans la zone 5B.

	Groupe des choux (crucifères potagères du genre Brassica) Le demandeur a présenté des essais de résidus multiples sur les cultures représentatives du groupe de cultures 5, soit le brocoli, le chou et les crucifères potagères (feuilles de moutarde). Tous les essais soumis en appui à la limite maximale de résidus (LMR) pour ce groupe de cultures ont été menés à 1× la dose maximale durable. Les résultats des essais américains indiquent des niveaux maximums de résidus de 0,25 ppm dans le brocoli, de 0,50 ppm dans le chou avec les feuilles extérieures et de 0,05 ppm sans les feuilles extérieures; de 1,1 ppm dans les feuilles de moutarde. Les résultats des essais effectués dans des zones pouvant s'appliquer au Canada indiquent que les LMR y sont inférieurs. Pour le brocoli, le niveau le plus élevé de résidus observé était de 0,1 ppm (comparativement à 0,25 ppm aux É.-U.). Pour le chou, les résidus observés dans les essais faits en zones canadiennes étaient de 0,011 et 0,027 ppm pour le chou avec et sans feuilles extérieures respectivement (contre 0,5 et 0,05 ppm aux E.-U.). Il n'y a pas eu d'essai sur les feuilles de moutarde fait dans les zones applicables au Canada. Le nombre et les sites d'essais ne répondent pas aux exigences des *Lignes directrices sur les résidus chimiques* (DIR98-02, section 9). L'ARLA a relevé des lacunes dans six essais de la gamme des cultures représentatives et note que les LMR d'acétamipride signalées dans les essais sur le brocoli et le chou au Canada étaient généralement inférieures aux LMR obtenues sur le brocoli et les choux aux É.-U. Compte tenu de la qualité des données soumises, l'ARLA a décidé d'accorder au demandeur une exemption partielle aux exigences complètes de la directive d'homologation DIR98-02 intitulée *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Par conséquent, l'ARLA n'exigera qu'un seul essai additionnel sur le brocoli et le chou dans la zone 5B comme condition à l'homologation canadienne. D'après les données disponibles pour le brocoli, le chou et les feuilles de moutarde, nous considérons qu'une LMR d'acétamipride de 1,2 ppm serait adéquate pour le groupe de cultures 5 des légumes-feuilles de type crucifères potagères (genre Brassica).

	Groupe des légumes-fruits (sauf les cucurbitacées) Le demandeur a présenté des essais de résidus multiples sur les cultures représentatives du groupe de cultures 8, soit les tomates cultivées en champ et les poivrons. Il a de plus présenté des essais de résidus sur les aubergines en appui à la LMR proposée pour ce groupe de cultures. Tous ces essais ont eu lieu dans diverses zones des États-Unis, dont seulement deux ont eu lieu dans des zones applicables au Canada. Tous les essais soumis en appui à la limite maximale de résidus (LMR) pour ce groupe de cultures ont été menés à 1× la dose maximale durable. Les résultats des essais supervisés en champ aux É.-U. indiquent des LMR observées de 0,11 ppm dans les tomates cultivées en champ; de 0,09 ppm dans le poivron d'Amérique et de 0,16 ppm dans les autres poivrons. Les résultats des essais sur les aubergines indiquent des LMR de 0,05 ppm. Le nombre et les sites d'essais ne répondent pas aux exigences de la directive d'homologation DIR98-02, section 9. Seulement deux des dix-sept essais peuvent être considérés pour l'homologation domestique. Le nombre d'essais dans les zones communes aux deux pays étant insuffisant, l'ARLA ne peut envisager l'homologation canadienne pour le groupe entier de cultures 8 (légumes-fruits) d'après les essais soumis. Elle peut toutefois accorder l'homologation temporaire au Canada pour des utilisations sur les tomates cultivées en champ, comme seule denrée, en attente de la soumission de quatre essais additionnels dans la zone 5 et un essai additionnel dans la zone 5B. L'ARLA va recommander une LMR pour l'acétamipride sur les tomates cultivées en champ produites au pays et sur les légumes-fruits importés des É.-U. D'après les données disponibles pour l'aubergine, les poivrons et les tomates cultivées en champ, nous recommandons une LMR de 0,2 ppm pour ce groupe de cultures pour aller de pair avec la tolérance proposée par l'EPA pour ce même groupe, afin de limiter les résidus d'acétamipride dans les légumes-fruits (sauf les cucurbitacées) (groupe de cultures 8).
	Groupe des agrumes Les résultats des essais supervisés en champ sur le groupe des agrumes ont indiqué des LMR de 0,29 ppm dans les oranges, de 0,27 ppm dans les pamplemousses et de 0,39 ppm dans les citrons. D'après les données disponibles pour les pamplemousses, les oranges et les citrons, nous considérons qu'une LMR de 0,5 ppm pour ce groupe de cultures serait adéquate afin de limiter les résidus d'acétamipride dans les agrumes (groupe de cultures 10).

	Groupe des fruits à pépins Le demandeur a présenté des essais de résidus multiples sur les cultures représentatives du groupe de cultures 11 – soit les pommes et les poires. Tous les essais soumis en appui à la limite maximale de résidus (LMR) pour ce groupe de cultures ont été menés à 1× la dose maximale durable. Les résultats des essais américains indiquent des LMR de 0,64 ppm dans les pommes et de 0,36 ppm dans les poires. Les résultats des essais menés dans des zones applicables au Canada (au même taux d'application que dans des zones uniques aux É.-U.) montrent que les LMR y sont inférieures pour les pommes (0,3 ppm contre 0,64 ppm). Par contre, les résidus observés dans les poires étaient plus élevées dans les zones canadiennes que dans les zones américaines (0,71 ppm contre 0,36 ppm). Le nombre et les sites d'essais ne répondent pas aux exigences prescrites dans la directive d'homologation DIR98-02, section 9, intitulée *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Il manque trois essais. Compte tenu de la qualité des données soumises, l'ARLA a décidé d'accorder au demandeur une exemption partielle des exigences complètes de la directive d'homologation DIR98-02. Par conséquent, l'ARLA exigera seulement un essai additionnel sur les pommes dans la zone 5B et un essai additionnel sur les poires dans la zone 1A comme condition à l'homologation canadienne. Une LMR de 1,0 ppm est requise pour ce groupe de cultures.
	Raisins Dans les raisins, les résultats des essais indiquent des LMR de 0,14 ppm dans les zones américaines et de 0,084 ppm pour les zones canadiennes. Le nombre et les sites d'essais ne répondent pas aux exigences prescrites dans la directive d'homologation DIR98-02 intitulée *Lignes directrices sur les résidus chimiques*. Il manque trois essais dans les zones canadiennes. Compte tenu de la qualité des données soumises, l'ARLA a décidé d'accorder au demandeur une exemption partielle des exigences complètes de la directive d'homologation DIR98-02. Par conséquent, l'ARLA exigera seulement deux essais additionnels dans la zone 5 comme condition à l'homologation canadienne. D'après les données américaines et canadiennes disponibles, nous considérons qu'une LMR de 0,2 ppm serait adéquate afin de limiter les résidus d'acétamipride sur et dans les raisins.

	Coton Les resultats des essais supervises en champ sur les graines de coton et les fibres egrenees de coton indiquent que les LMR dans les graines de coton n'ayant pas subi de délintage et les fibres de coton égrenées étaient respectivement de 0.50 ppm et de 19.2 ppm. D'après les donnees disponibles pour le coton, les Etats-Unis établiront des tolerances de 0.6 ppm pour les graines de coton et de 20 ppm pour les fibres de coton égrenées. Il n'existe actuellement pas de LMR au codex pour l'acetamipride; les LMR mexicaines sont etablies à 0.010 ppm pour les graines de coton et à 0.5 ppm pour les pommes de terre. Après de plus amples recherches, il semble que la différence entre la tolérance recommandee par l'EPA et les niveaux admissibles au Mexique soit reliee à la formulation du produit et au moment de l'application. Le Canada recommandera une LMR de 0.6 ppm afin de limiter les résidus potentiels de l'acétamipride dans les graines de coton.
Dissipation des résidus	Le demandeur a soumis des études de dissipation des résidus d'acétamipride sur des cultures représentatives, notamment le coton, la laitue pommée, les oranges, les poires et les poivrons. Ces etudes indiquent qu'en général les résidus d'acétamipride n'augmentent pas si l'on accroît l'intervalle post-traitement après la dernière application.

Aliments transformés et moulées pour le bétail	Le demandeur a effectué des études sur la transformation des cultures suivantes : les tomates cultivées en champ, les oranges, les pommes, les raisins et le coton. Dans les tomates cultivées en champ, on a déterminé des facteurs de concentration de 1,4× et de 3,0× pour le coulis de tomates et la purée de tomates. Sur les tomates, pour des essais en champ selon l'usage maximal proposé, la MPEET est de 0,10 ppm. D'après la MPEET et les facteurs de concentration, les résidus maximums d'acétamipride auxquels on pourrait s'attendre dans le coulis et la purée (concentré) de tomates seraient de 0,14 et de 0,3 ppm, respectivement. Ces résidus prévus dans le coulis de tomates sont inférieurs à la LMR proposée pour la tomate fraîche (produit alimentaire brut – PAB), qui est de 0,2 ppm. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'établir une LMR pour le coulis de tomates. Toutefois, on doit en déterminer une afin de limiter les résidus d'acétamipride dans la purée de tomates. Nous recommandons une LMR de 0,4 ppm pour les résidus d'acétamipride dans la purée de tomates. Dans les oranges, on a dérivé expérimentalement des facteurs de concentrations de < 0,16×, 2,8× et 0,16× pour le jus, la pulpe séchée et l'essence d'agrumes, respectivement. Sur les agrumes, pour des essais en champ selon l'usage maximal proposé, la MPEET est de 0,34 ppm (sur les citrons). D'après la MPEET et les facteurs de concentration, les résidus maximums d'acétamipride auxquels on pourrait s'attendre dans le jus, la pulpe séchée et l'essence d'agrumes, seraient de < 0,06, 1,0 et < 0,06 ppm, respectivement. Ces résidus prévus dans le jus et l'essence d'agrumes sont inférieurs à la LMR proposée dans les agrumes PAB (0,5 ppm). Par conséquent; il n'est pas nécessaire de déterminer une LMR pour le jus ou pour l'essence d'agrumes. Toutefois, on doit fixer une LMR afin de limiter les résidus d'acétamipride dans la pulpe séchée d'agrumes. Nous proposons une tolérance ou une LMR de 1,2 ppm pour les résidus d'acétamipride dans la pulpe séchée d'agrumes. Dans les pommes, le demandeur a soumis des données qui indiquent que les résidus d'acétamipride ont des facteurs de concentration de 0,88× et de 1,4× dans le jus de pommes et le marc humide de pommes, respectivement. Pour les pommes, lors d'essais en champ selon l'usage maximal proposé, la MPEET est de 0,59 ppm. D'après la MPEET et le facteur de concentration, les résidus maximums d'acétamipride auxquels on pourrait s'attendre dans le marc humide de pommes seraient de 0,83 ppm. Puisque les résidus ne se sont pas concentrés dans le jus de pommes, la LMR pour les résidus d'acétamipride dans le jus de pommes n'est pas requise.

	Dans les raisins, les facteurs de concentration maximales théoriques sont de 1.2× pour le jus de raisins et de 4.7× pour les raisins secs. Comme le facteur observé pour le jus de raisin excède le facteur maximum théorique, on utilisera le facteur théorique pour calculer les résidus prévus dans le jus de raisin. Pour les raisins, lors d'essais en champ selon l'usage maximal proposé, la MPEET est de 0.13 ppm. D'après la MPEET et les facteurs de concentration (expérimental pour les raisins secs et théorique pour le jus), les résidus maximums d'acétamipride auxquels on pourrait s'attendre dans le jus de raisin et les raisins secs seraient de 0.16 ppm et de 0.12 ppm, respectivement. Les résidus prévus dans le jus de raisin et les raisins secs sont inférieurs à la LMR proposée pour le raisin frais (PAB), qui est de 0.2 ppm. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de déterminer de LMR pour le jus de raisin ou pour les raisins secs. Dans l'étude de transformation alimentaire du coton, le demandeur a pu déterminer des facteurs moyens de concentration (ou réduction) de 0.38×, 0.80× et < 0.04× pour la moulée, les coques de coton et l'huile raffinée, respectivement. Puisque les résidus d'acétamipride ne se sont pas concentrés dans les denrées de coton transformées, il n'est pas nécessaire d'établir une LMR pour l'huile raffinée de coton.

Alimentation des bovins laitiers	On a administré de l'acétamipride par voie orale à neuf vaches laitières Holstein pendant 28 jours. Les doses dans le régime alimentaire correspondaient à 6 ppm (1,3×), 18 ppm (4,0×) et 60 ppm (13×). Les éléments de cette demande qui peuvent être potentiellement associés à la moulée des ruminants sont le marc humide de pommes, la moulée de canola, la pulpe séchée d'agrumes, les graines de coton non délintées, les produits dérivés des fibres égrenées de coton, la moulée faite de graines et de coques de coton. D'après les essais surpervisés sur le terrain, ce sont les sous-produits des fibres égrenées de coton qui devraient contribuer le plus à la charge de résidus d'acétamipride du régime alimentaire du bétail. Avec un régime alimentaire fait de sous-produits de fibres égrenées de coton et de moulée de graines de coton, la charge alimentaire maximale théorique de résidus d'acétamipride dans le régime du bétail est de 4,545 ppm. Ces PAB pour la moulée représentent 35 % du régime total des vaches laitières et du bétail; un régime alimentaire composé d'autres éléments de moulée ayant trait à cette demande, en plus des produits dérivés des fibres égrenées et de la moulée de graines de coton, n'est pas considéré comme réaliste. Les éléments de moulée provenant de graines de coton étant principalement présents dans la moulée américaine, on s'attend à ce que la charge alimentaire dans la moulée animale au Canada soit considérablement moindre. Les résidus prévus d'acétamipride dans le lait, la viande et les sous-produits de viande provenant d'animaux s'étant nourris de cultures traitées à l'acétamipride selon les conditions proposées dans cette demande sont de < 0,01 à 0,018 ppm dans le lait, de < 0,01 ppm dans les tissus adipeux et les muscles et de < 0,05 ppm dans les reins et le foie. Les études de métabolisme indiquent que les résidus préoccupants (RP) dans les denrées provenant de ruminants sont les résidus combinés de l'acétamipride et du métabolite IM-2-1. Nous recommandons des LMR de 0,1 ppm pour la viande, le gras et le lait et de 0,3 ppm pour les sous-produits de viande. L'étude de métabolisme chez la chèvre en lactation a aussi indiquée que le métabolite IM-2-1 peut servir de marqueur pour le IM-2-1-amide. D'après les données de cette étude, on trouve le IM-2-1-amide à des niveaux n'excédant pas 10 fois celui du IM-2-1 dans les tissus musculaires de ruminant.

	Bien que le metabolite IM-2-1 ne soit pas inclus dans le RP a des fins de surveillance, on doit tenir compte de sa presence dans l'ERA.
Alimentation de la volaille	Dans l'étude sur le régime alimentaire de la volaille, on a administré de l'acetamipride par voie orale à 30 poules Leghorn blanches pendant 28 jours. Les doses dans le regime alimentaire correspondaient à 1.2 ppm (9.8×), 3.6 ppm (30×) et 12 ppm (98×). Les éléments de cette demande pouvant être potentiellement associés à la moulée de la volaille sont la moulee de canola et de graines de coton. Avec un regime alimentaire compose de ces éléments, la charge alimentaire théorique maximale (CATM) de l'acétamipride pour la volaille est de 0.122 ppm. Ces PAB pour la moulée représentent 35 % du régime total de la volaille. Puisque les éléments issus du coton sont principalement d'origine américaine, la CATM calculée est surestimée pour la volaille canadienne. Les résidus prévus d'acétamipride dans les œufs, la viande et les sous-produits de viande provenant de volaille s'étant nourrie de cultures traitées à l'acétamipride selon les conditions proposées dans cette demande sont de < 0.01 dans les œufs, le gras et les muscles et de < 0.05 ppm dans le foie. Les résidus prévus du métabolite IM-2-1 sont de 0.01 ppm dans le foie, 0.003 ppm dans les œufs et < 0.01 ppm dans le gras et les muscles. Les résidus préoccupants dans le bétail et la volaille sont l'acétamipride et le métabolite IM-2-1. Nous proposons des LMR à la limite de quantification (LQ) pour les denrées à base de volaille (0.01 ppm pour les muscles, le gras et les œufs; 0.05 ppm pour les abats comestibles et les sous-produits de viande).
Cultures en assolement en milieu clos	L'ARLA en est arrivée aux conclusions suivantes concernant les études d'assolement. Le métabolite principal dans les cultures en assolement, le IM-1-4, a aussi été observé de façon directe ou indirecte dans les études de métabolisme dans le coton, les pommes, les carottes et les choux (pas les aubergines); il s'agissait du principal métabolite dans le sol. De plus, le métabolite IC-O et sa forme glucidique (IC-O-Glc) ont également été observés dans quatre des études sur le métabolisme effectuées sur des cultures principales (pommes, carottes, choux et aubergines, mais pas le coton).
Accumulation dans le champ – cultures en assolement	Les études d'assolement en milieu clos indiquent qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer des études d'assolement en champ pour le moment.

LMR proposées	Légumes-feuilles (sauf genre Brassica), groupe 4	3,0
	Légumes-feuilles, choux, genre Brassica, groupe 5	1,2
	Fruits à pépins, groupe de cultures 11	0,7
	Raisins (tomates couvertes sous les LMR aux importations)	0,2
	Viande de bovin, porc, cheval, chèvre et mouton	0,1
	Gras de bovin, porc, cheval, chèvre et mouton.	0,1
	Sous-produits carnés de bovin, porc, cheval, chèvre et mouton	0,3
	Lait	0,1
	Œufs	0,01
	Viande de volaille	0,01
	Gras de volaille	0,01
	Foie de volaille	0,05
Tolérances proposées à l'importation	Coton, graines non égrenées	0,06
	Légumes-fruits	0,2
	Purée de tomate	0,4
	Agrumes	0,5
	Pulpe séchée d'agrumes	1,2
Tolérances É.-U.	Coton, graines non égrenées	0,60
	Coton, sous-produits de l'égrenage	20,0
	Légumes-feuilles (sauf genre Brassica)	3,0
	Légumes-feuilles, choux, genre Brassica	1,20
	Légumes-fruits	0,20
	Purée de tomate	0,40
	Agrumes	0,50
	Pulpe séchée d'agrumes	1,20
	Fruits à pépins	1,0
	Raisins	0,20
	Canola, semences	0,010
	Moutarde, semences	0,010
	Viande de bovin, porc, cheval, chèvre et mouton	0,10
	Gras de bovin, porc, cheval, chèvre et mouton	0,10
	Sous-produits carnés de bovin, porc, cheval, chèvre et mouton	0,30
	Lait	0,10
	Œufs	0,010
	Viande de volaille	0,010
	Gras de volaille	0,010
	Foie de volaille	0,050
LMR au CODEX	Aucune	

ERA ***DEEM™ Version 7.72*** ***1994 – 1998 Continuing Survey of Food Intake for Individuals***	On a estimé que l'exposition aiguë par voie alimentaire (95e centile – technique d'analyse déterministe) à l'acétamipride (par les aliments et l'eau) représentait approximativement 50,1 % de la dose aiguë de référence (DAR) pour les enfants âgés de un à six ans. Les DJP pour les autres sous-groupes de population, notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées, représentaient chacune < 50,1 % de la DAR. Le demandeur a estimé que l'exposition chronique par voie alimentaire (aliments et eau) à l'acétamipride représentait approximativement 78,4 % de la dose journalière admissible (DJA) pour la sous-population la plus exposée, soit les enfants de un an à six ans, en utilisant les valeurs de LMR pour le calcul. La dose journalière probable (DJP) pour les autres sous-groupes de population, notamment les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées, représentait moins de < 78,4 % de la DJA, et ce pour chacun de ces sous-groupes. L'ARLA a évalué le potentiel cancérogène de l'acétamipride et en a conclu qu'il n'est pas probable que l'acétamipride soit cancérogène pour les humains. Une évaluation du risque de cancer n'est pas requise pour ce produit chimique. Par conséquent, les estimations de consommation couplées aux LMR montrent que les consommateurs, y compris les nourrissons, les enfants, les adultes et les personnes âgées, sont adéquatement protégés des résidus alimentaires de l'acétamipride, lorsque le produit est utilisé conformément aux BPA.

Annexe V Évaluation environnementale

Tableau 1 Devenir et comportement de l'acétamipride en milieu terrestre

Processus	Résultat final	Interprétation
Hydrolyse	Stable à l'hydrolyse aux pH 4, 5, 7 et 9, à 22 °C Hydrolysé au pH 9 à une température élevée (35 et 45 °C)	L'hydrolyse ne sera pas une voie de transformation ou de dissipation de l'acétamipride en milieu terrestre.
Phototransformation sur le sol	Étude non valide	Il est improbable que la phototransformation soit une voie importante de transformation de l'acétamipride.
Biotransformation aérobie	TD_{50} = ~1 – 8 jours dans le sol	L'acétamipride est classé comme non rémanent dans le sol en conditions aérobies.
Biotransformation anaérobie	Aucune étude soumise	D'après les résultats de l'étude de biotransformation en milieu aquatique anaérobie, cependant, l'acétamipride sera rémanent dans des conditions anaérobies.
Adsorption – désorption	Adsorption K_{co} = 157 – 298 mL/g carbone, pour le composé parent Adsorption K_{co}=153 – 1 841 mL/g carbone, pour le metabolite IM-1-4 Adsorption K_{co} = 34 – 177 mL/g carbone, pour le métabolite IC-0	L'acétamipride a un potentiel modéré de mobilité dans le sol tandis que le métabolite IM-1-4 a un potentiel de faible à modéré et le métabolite IC-0 a un potentiel de très élevé à modéré de mobilité dans le sol.
Lessivage dans une colonne de sol mûr	Aucune étude soumise	—
Lessivage et dissipation en champ (Canada)	TD_{50} = 5.2 – 17.8 jours Pas de résidus du composé parent et des principaux produits de transformation sous 15 cm de sol.	L'acétamipride varie de non rémanent à légèrement rémanent dans le sol sous des conditions de champ. L'acétamipride et ses principaux produits de transformation n'ont pas été lessivés dans les conditions de l'étude en champ.

Tableau 2 Devenir et comportement de l'acétamipride en milieu aquatique

Processus	Résultat final	Interprétation
Hydrolyse	Stable à l'hydrolyse aux pH 4, 5, 7 et 9, à 22 °C Hydrolysé au pH 9 à une température élevée (35 °C et 45 °C)	L'hydrolyse ne sera pas une voie de transformation ou de dissipation de l'acétamipride en milieu aquatique.
Phototransformation	TD_{50} = 34 jours dans l'eau	La phototransformation peut être une voie mineure de transformation ou de dissipation de l'acétamipride dans la zone photique de l'eau claire naturelle.
Biotransformation aérobie	TD_{50} = 30 jours dans l'eau	L'acétamipride est classé comme légèrement rémanent dans l'eau en conditions aérobies.
Biotransformation anaérobie	TD_{50} = 325 jours dans l'eau	L'acétamipride est classé comme rémanent dans les systèmes aquatiques et les sédiments en conditions anaérobies.
Adsorption-désorption	Adsorption K_{co} = 157 – 298 mL/g carbone	L'acétamipride a un potentiel de distribution dans les sédiments.
Dissipation en champ	Non requis	—

Tableau 3 Concentrations estimées dans l'eau potable

Eau souterraine	Réservoir		Étang-réservoir	
Aiguë et chronique	Aiguë[1]	Chronique[2]	Aiguë[1]	Chronique[2]
1,1 µg m. a./L	20,3 µg m. a./L	3,2 µg m. a./L	18,0 µg m. a./L	4,9 µg m. a./L

[1] 90e centile des pics annuels
[2] 90e centile des moyennes annuelles

Tableau 4 CPE maximale d'acétamipride sur la végétation et d'autres denrées alimentaires immédiatement après une application au taux de 428.4 g m. a./ha

Matrice environnementale	Concentration poids frais (mg m. a./kg)[a]	Rapport poids frais – poids sec	Concentration poids sec (mg m. a./kg)
Herbes courtes	9168	3.3[b]	30254
Feuilles et légumes-feuilles	4798	11[b]	52778
Hautes herbes	4198	4.4[b]	18472
Cultures fourragères	514	5.4[b]	2776
Petits insectes	2227	3.8[c]	8465
Cosses contenant des graines	458	3.9[c]	1787
Gros insectes	381	3.8[c]	1448
Grains et semences	381	3.8[c]	1448
Fruits	574	7.6[c]	4362

[a] D'après les corrélations présentées dans Hoerger et Kenaga (1972) et Kenaga (1973).
[b,c] Rapports poids frais – poids sec tirés de Harris[b] (1975), Fletcher et al. (1994) et Spector[c] (1956).

Tableau 5 Sommaire des effets de l'acétamipride sur les organismes terrestres

Groupe	Organisme	Étude	CSEO/ CSENO	DL_{50} – CL_{50} – EC_{25}	Degré de toxicité
Oiseaux	Canard colvert	Toxicité orale aiguë	< 43 mg m. a./kg m. c.	84 mg m. a./kg m. c.	Modérément toxique
	Canard colvert	Toxicité alimentaire	Étude jugée scientifiquement invalide		
	Colin de Virginie	Toxicité orale aiguë	Non déterminée		
	Colin de Virginie	Toxicité pour la reproduction	Étude jugée scientifiquement invalide		
	Colin de Virginie	Alimentaire	1 000 mg m. a./kg d'aliments	> 5 000 mg m. a./kg d'aliments	Pratiquement non toxique

Groupe	Organisme	Étude	CSEO/ CSENO	DL_{50} – CL_{50} – EC_{25}	Degré de toxicité
	Canard colvert	Toxicite pour la reproduction	CSENO = 250 mg m. a./kg d'aliments	—	Effets relies au traitement comme une diminution de la capacite de survie des canardeaux
Mammiferes	Rat	Toxicité orale aiguë	80 mg/kg m. c.	146 mg/kg m. c.	Très toxique
	Rat	Toxicité cutanée	—	> 2 000 mg/kg m. c.	Faiblement toxique
	Rat	Toxicité respiratoire	—	> 1.15 mg/L	Legèrement toxique
	Chien Beagle	Toxicité orale sub-chronique	16.7 mg/kg m.c/j pour les ♂; 19.1 mg/kg m.c/j pour les ♀	—	Toxique
	Rat	Toxicité pour la reproduc-tion sur 2 générations	17.9 mg/kg m. c./j pour les effets sur la reproduction	—	Toxique
Organismes dans le sol	Lombric	Toxicité aiguë	Étude jugée scientifiquement invalide		
Arthropodes bénéfiques	Abeilles domestiques	Toxicité orale aiguë	1,38 µg m. a./abeille	14.5 µg m. a./abeille	Modérément toxique
		Toxicité aiguë par contact	6.25 µg m. a./abeille	8.09 µg m. a./abeille	Modérément toxique
Végétaux terrestres	Levée des semences	L'oignon est l'espèce de monocotylédone la plus sensible, avec une CE_{25} de 257,8 g m. a./ha et le concombre est l'espèce de dicotylédone la plus sensible, avec une CE_{25} de 179,3 g m. a./ha.			
	Vigueur végétative	Le ray-grass anglais est l'espèce de monocotylédone la plus sensible avec une CE_{25} de 515,6 g m. a./ha et la laitue est l'espèce de dicotylédone la plus sensible avec une CE_{25} de 17.9 g			

Tableau 6 Sommaire de la toxicité de l'acétamipride sur les organismes aquatiques

Groupe	Organisme	Étude	CSENO	CL_{50} – EC_{50}– EC_{25}	Degré de toxicité
Poissons	Truite arc-en-ciel	Tox. aiguë	35 mg m. a./L	> 100 mg m. a./L	Pratiquement non toxique
	Crapet arlequin	Tox. aiguë	< 11.8 mg m. a./L	> 119.3 mg m. a./L	Pratiquement non toxique
	Vairon à grosse tête	Tox. sur premiers stades de vie	19.2 mg m. a./L	95.8 mg m. a./L	Légèrement toxique
	Mené tête-de-mouton	Tox. aiguë	55 mg m. a./L	100 mg m. a./L	Légèrement toxique
Invertébrés	Cladocère	Tox. aiguë	Étude déterminée comme non valide (montrant des lacunes)		
	Cladocère	Tox. chronique	5 mg m. a./L	86 mg m. a./L	—
	Mysidacé d'eau salée	Tox. aiguë	13 µg m. a./L	66 µg m. a./L	Très toxique
	Mysidacé d'eau salée	Tox. chronique	2.5 µg m. a./L	3.4 µg m. a./L (MATC)	—
	Huître – formation de la coquille	Tox. aiguë	< 14 mg m. a./L	41 mg m. a./L	Légèrement toxique
Algues	Algue bleue-verte	Tox. aiguë	1.3 mg m. a./L	> 1,3 mg m. a./L	—
	Algue verte	Tox. aiguë	1.2 mg m. a./L	> 1,2 mg m. a./L	—
	Diatomée d'eau douce	Tox. aiguë	1,1 mg m. a./L	> 1,1 mg m. a./L	—
	Diatomée marine	Tox. aiguë	1,0 mg m. a./L	> 1,0 mg m. a./L	—
Végétaux	Pourpier potager	Tox. aiguë	1,0 mg m. a./L	> 1,0 mg m. a./L	—

Tableau 7 Sommaire de l'évaluation du risque chez les organismes terrestres

Organisme	Effets	CSENO ou CSEO	CPE	Marge de sécurité	Risque	Mesures d'atténuation
Colin de Virginie	Sur la reproduction	Etude jugée comme complementaire				
Canard colvert	Sur la reproduction	250 mg m. a./kg régime alimentaire	2.7 mg m. a./j	386	Faible	Non requis
Lapin à queue blanche	Aigus (étude sur les rats)	80 mg/kg m. c.	13.31 mg m. a./j	—	Faible	Non requis
Musaraigne cendrée	Aigus (étude sur les rats)	80 mg/kg m. c.	21.16 – 63.48 mg m. a./j	—	Faible	Non requis
Campagnol des champs	Aigus (étude sur les rats)	80 mg/kg m. c.	44.92 – 72.61 mg m. a./j	—	Faible	Non requis
Lombric	Aigus	Étude non valide				
Abeilles domestiques	Aigus – par contact	6.25 µg m. a. par abeille	—	—	Modéré	Énoncé sur l'étiquette
Végétaux terrestres	Vigueur végétative	17.9 g m. a./ha	168 g m. a./ha	1	Modéré	Zone tampon

Tableau 8 Sommaire de l'évaluation du risque pour les organismes aquatiques

Organisme	Effets	CSENO ou CSEO (mg m. a./L)	CPE (mg m. a./L)	Marge de sécurité	Risque	Mesures d'atténuation
Cladocère	Aigus	Étude non valide				
	Chroniques	5	16	312	Aucun risque	Non requis
Mysidacé d'eau salée	Chroniques	25	16	15	Élevé	Zone tampon
Crapet arlequin	Aigus	118	16	737	Aucun risque	Non requis
Algues vertes	Aigus	12	16	75	Aucun risque	Non requis
Diatomée d'eau douce	Aigus	11	16	68	Aucun risque	Non requis
Pourpier potager	Aigus	1	16	62	Aucun risque	Non requis

Annexe VI Sommaire des valeurs

Tableau 1 Allégations approuvées d'utilisation pour l'insecticide Assail Brand 70 WP

Culture	Insecte nuisible	Taux d'application approuvé (g/ha)		Maximum saisonnier par site de culture			Conclusion	Commentaires
		prod.	m. a.	Nbre d'appl.	prod (g/ha)	m. a. (g/ha)		
Légumes-feuilles, groupe de cultures 4 : feuilles d'amarante, roquette, cardon, céleri, céleri chinois, laitue-céleri, cerfeuil, feuilles de chrysanthème comestibles, chrysanthème à couronne, cresson de jardin, cresson d'hiver, feuilles de pissenlit, oseille, endive, fenouil de Florence, laitue (coeur et feuilles) l'arroche, feuilles de persil, pourpier potager, pourpier d'hiver, chicorée italienne (radicchio), rhubarbe, épinards, épinards de Nouvelle-Zélande, baselle, bette à carde	Pucerons	56 – 86	39 – 60	5	430	300	Utilisation soutenue avec restrictions	Données additionnelles requises pour établir la plus faible dose efficace (PFDE)

Culture	Insecte nuisible	Taux d'application approuvé (g/ha)		Maximum saisonnier par site de culture			Conclusion	Commentaires
		prod.	m. a.	Nbre d'appl.	prod (g/ha)	m. a. (g/ha)		
Choux, groupe de cultures 5 : brocoli, brocoli de Chine (borécole), rappini, choux de Bruxelles, chou, pak-choi (chou chinois), pe-tsaï (chou de Chine) moutarde joncée (gai choy), chou-fleur, chou brocoli, chou cavalier, pulpe séchée d'agrume, chou-vert, chou-rave, mizuna, feuilles de moutarde, moutarde epinard, feuilles de colza	Pucerons	56 – 86	39 – 60	5	600	420	Utilisations soutenues avec restrictions	Données additionnelles requises pour établir la PFDE
	Mouche blanche	120	84					
Tomates cultivées en champ	Pucerons	56 – 86	39 – 60	4 voir commen-taires	480	336	Utilisations soutenues avec restrictions	Données additionnelles requises pour établir la PFDE.
	Mouche blanche	120	84					
	Doryphore de la pomme de terre (DPT)	80	56				Utilisation pleinement soutenue	Nombre saisonnier d'applications limité à 2 pour le contrôle du DPT

Culture	Insecte nuisible	Taux d'application approuvé (g/ha)		Maximum saisonnier par site de culture			Conclusion	Commentaires
		prod.	m. a.	Nbre d'appl.	prod (g/ha)	m. a. (g/ha)		
Fruits à pepins, groupe de cultures 11 : pommes, pommettes, poires, poires orientales, coing	Pucerons	80 – 120	56 – 84	4	960	672	Utilisations soutenues avec restrictions	Donnees additionnelles requises pour etablir la PFDE.
	Mineuse	80	56					
	Psylle du poirier	67 – 240	47 – 168					
	Pyrale de la pomme	120 – 240	84 – 168				Utilisations pleinement soutenues	Donnees additionnelles requises pour confirmer le besoin et les crutères de l'utilisation d'un dose supérieure.
	Cicadelles	80	56					
Raisins	Cicadelles	80	56	2	160	112	Utilisation pleinement soutenue	—

Table 2 Allégations approuvées d'utilisation pour l'insecticide Chipco Brand Tristar 70 WSP

Culture	Insecte nuisible	Taux d'application approuvé (g/ha)		Maximum saisonnier par site de culture			Conclusion	Commentaires
		produit (sacs)[a]	m. a. (g)	Nbre d'appl.	Produit (sacs/ha)[a]	m. a. (g/ha)		
Plantes à fruit non vivrières en ombrière, serre, abri ombragé ou à l'extérieur et plantes ornementales	Pucerons	25	28	2 (serre, ombrière, abri ombragé) ou 5 (extérieur)	20 (serre, ombrière, abri ombragé) ou 50 (extérieur)	224 (serre, ombrière, abri ombragé) ou 560 (extérieur)	Utilisation pleinement soutenue	
	Mouche blanche	5 – 10	56 – 112					
	Cicadelles	5	56					
	Diprion du pin sylvestre	25	28				Utilisations soutenues avec restrictions	Données additionnelles requises pour établir la PFDE
	Mineuse	5	56					

[a] un sac contient 16 g du produit

Tableau 3 Allégations approuvées d'utilisation pour l'insecticide Pristine Brand RTU[a]

Culture	Insecte nuisible	Maximum saisonnier d'applications par site de culture	Conclusion
Légumes-feuilles, groupe de cultures 4 : feuilles d'amarante, roquette, cardon, céleri, céleri chinois, laitue-céleri, cerfeuil, feuilles de chrysanthème comestibles, chrysanthème à couronne, cresson de jardin, cresson d'hiver, feuilles de pissenlit, oseille, endive, fenouil de Florence, laitue (coeur et feuilles) l'arroche, feuilles de persil, pourpier potager, pourpier d'hiver, chicorée italienne (radicchio), rhubarbe, épinards, épinards de Nouvelle-Zélande, baselle, bette à carde	Pucerons	5	Utilisations pleinement soutenues
Choux, groupe de cultures 5 : brocoli, brocoli de Chine (borécole), rappini, choux de Bruxelles, chou, pak-choï (chou chinois), pé-tsaï (chou de Chine) moutarde joncée (gai choy), chou-fleur, chou brocoli, feuilles de chou-vert, pulpe séchée d'agrume, chou-vert, chou-rave, mizuna, feuilles de moutarde, moutarde épinard, feuilles de colza	Pucerons Mouche blanche	5	
Tomates cultivées en champ	Pucerons Mouche blanche Doryphore de la pomme de terre	5	
Fruits à pépins, groupe de cultures 11 : pommes, pommettes, poires, poires orientales, coing	Pucerons Cicadelles Mineuse	5	
Plantes à fruit d'extérieur et plantes ornementales	Pucerons Cicadelles Diprion du pin sylvestre Mineuse Mouche blanche	5	

[a] Ce produit est PE, il est appliqué sans dilution à une concentration d'acétamipride de 0,006 %